

Ce rapport exprime les vues collectives d'un groupe international d'experts et ne représente pas nécessairement les décisions ou la politique officiellement adoptées par l'Organisation mondiale de la Santé ou par l'Organisation des Nations Unies par l'Alimentation et l'Agriculture

OMS, Série de Rapports techniques

828

EVALUATION DE CERTAINS ADDITIFS ALIMENTAIRES ET DE CERTAINS PRODUITS TOXIQUES NATURELS

Trente-neuvième rapport du
Comité mixte FAO/WHO d'experts
des additifs alimentaires



Organisation mondiale de la Santé

Genève 1992

Catalogage à la source: Bibliothèque de l'OMS

Comité mixte FAO/OMS d'experts des additifs alimentaires

Evaluation de certains additifs alimentaires et de certains produits toxiques naturels :
trente-neuvième rapport du Comité mixte FAO/OMS d'experts des additifs alimentaires
(OMS, Série de Rapports techniques; 828)

1. Additifs alimentaires — analyse 2. Additifs alimentaires — toxicité
3. Contamination alimentaires 4. Intoxication plante 5. Plantes, Comestible — analyse
I. Titre II. Série

ISBN 92 4 220828 0
ISSN 0373-3998

(Classification NLM: WA 712)

L'Organisation mondiale de la Santé est toujours heureuse de recevoir des demandes d'autorisation de reproduire ou de traduire ses publications, en partie ou intégralement. Les demandes à cet effet et les demandes de renseignements doivent être adressées au Bureau des Publications, Organisation mondiale de la Santé, Genève, Suisse, qui se fera un plaisir de fournir les renseignements les plus récents sur les changements apportés au texte, les nouvelles éditions prévues et les réimpressions et traductions déjà disponibles.

© Organisation mondiale de la Santé, 1992

Les publications de l'Organisation mondiale de la Santé bénéficient de la protection prévue par les dispositions du Protocole N° 2 de la Convention universelle pour la Protection du droit d'auteur. Tous droits réservés.

Les appellations employées dans cette publication et la présentation des données qui y figurent n'impliquent de la part du secrétariat de l'Organisation mondiale de la Santé aucune prise de position quant au statut juridique des pays, territoires, villes ou zones, ou de leurs autorités, ni quant au tracé de leurs frontières ou limites.

La mention de firmes et de produits commerciaux n'implique pas que ces firmes et produits commerciaux sont agréés ou recommandés par l'Organisation mondiale de la Santé de préférence à d'autres. Sauf erreur ou omission, une majuscule initiale indique qu'il s'agit d'un nom déposé.

Imprimé en Suisse
92/9368 – Bertelli – 2300

Table des matières

1. Introduction	1
2. Généralités	1
2.1 Modification de l'ordre du jour	1
2.2 Principes régissant l'évaluation toxicologique des substances inscrites à l'ordre du jour	2
2.2.1 Facteurs de sécurité	2
2.2.2 Substances aromatisantes	3
2.2.3 Produits toxiques naturellement présents dans les aliments	4
2.2.4 Terminologie	5
2.3 Principes régissant l'établissement et la révision des normes	6
2.3.1 Etablissement des normes	6
2.3.2 Révision des <i>Directives générales pour l'usage des normes d'identité et de pureté</i>	6
3. Observations relatives à certains additifs alimentaires et à certains produits toxiques naturels	7
3.1 Additifs alimentaires	7
3.1.1 Emulsifiants	
Esters saccharosiques d'acides gras et saccharoglycérides	7
Huile de soja oxydée thermiquement (TOSO) et produit de réaction de l'huile de soja oxydée thermiquement avec des mono- et diglycérides d'acides gras (TOSOM)	9
3.1.2 Préparations enzymatiques	10
Cellulase dérivée de <i>Trichoderma longibrachiatum</i>	11
β -Glucanase dérivée de <i>Trichoderma harzianum</i>	12
Lysozyme	12
3.1.3 Aromatisants	13
<i>trans</i> -Anéthol	13
Ethylvanilline	14
Limonène	15
Quinine	17
3.1.4 Solvants	18
1, 2-Dichloréthane	18
Dichlorométhane	20
Ether monoéthylique de diéthylèneglycol	23
3.1.5 Épaississants	24
Acide alginique et ses sels d'ammonium, de calcium, de potassium et de sodium	24
Algues marines (<i>Eucheuma</i>) traitées	25
3.1.6 Cires	26
Cire d'abeille	26
Cire de candelilla	27
Cire de carnauba	27
Cire microcristalline et paraffine solide	28
Shellac	30
3.1.7 Substances diverses	31
Curcumine	31
Furfural	32
Bromate de potassium	33
3.2 Produits toxiques naturellement présents dans les aliments	34
3.2.1 Glucosides cyanogènes	34
3.2.2 Solanine et chaconine	35

4. Révision de certaines normes	37
4.1 Généralités	37
4.2 Additif aux normes générales relatives aux enzymes utilisées dans le traitement des denrées alimentaires	37
5. Travaux futurs	38
6. Recommandations	38
Remerciements	
Bibliographie	
Annexe 1	
Rapports et autres documents issus des réunions précédentes du Comité mixte FAO/OMS d'experts des additifs alimentaires	41
Annexe 2	
Doses journalières admissibles, autres données toxicologiques et renseignements relatifs aux normes	47
Annexe 3	
Etudes toxicologiques et autres données demandées	50
Annexe 4	
Questions soulevées lors de la vingt-troisième session du Comité du Codex sur les additifs alimentaires et les contaminants	52

Comité mixte FAO/OMS d'experts des additifs alimentaires

Rome, 3–12 février 1992

Membres

- Professeur E. A. Bababunmi, Director, Postgraduate Institute for Medical Research and Training, College of Medicine, University of Ibadan, Ibadan, Nigéria
- Dr H. Blumenthal, Silver Spring, MD, Etats-Unis d'Amérique
- M. D. F. Dodgen, Special Assistant for International Affairs, Division of Food and Color Additives, Center for Food Safety and Applied Nutrition, Food and Drug Administration, Washington, DC, Etats-Unis d'Amérique (*co-rapporteur*)
- Dr C. E. Fisher, Head of Food Safety, Additives and Risk Assessment Unit, Food Science Division I, Ministry of Agriculture, Fisheries and Food, Londres, Angleterre
- Professeur C. L. Galli, Professeur de Toxicologie, Institut des Sciences pharmacologiques, Université de Milan, Milan, Italie
- Professeur E. Garcia-Galiano, Conseiller à la Division des Etudes sanitaires, Département de Chimie, Université nationale de Mexico, Mexico, Mexique
- Dr D. G. Hattan, Deputy Director, Division of Toxicological Review and Evaluation, Center for Food Safety and Applied Nutrition, Food and Drug Administration, Washington, DC, Etats-Unis d'Amérique (*co-rapporteur*)
- Professeur K. Kojima, Professeur d'Hygiène de l'Environnement, Collège de Santé de l'Environnement, Université Azabu, Kanagawa-ken, Japon (*président*)
- Dr Liu Sheng Ming, Directeur adjoint, Institut chinois de Technologie pour l'Inspection des Importations et des Exportations, Beijing, Chine
- Mme I. Meyland, Spécialiste scientifique principal, Laboratoire central, Agence nationale pour l'Alimentation, Ministère de la Santé, Søborg, Danemark
- Professeur M. J. Rand, Professor of Pharmacology, Department of Pharmacology, University of Melbourne, Melbourne, Victoria, Australie (*vice-président*)
- Professeur F. G. Reyes, Professeur de Toxicologie alimentaire, Département des Sciences alimentaires, Université d'Etat de Campinas, Campinas, São Paulo, Brésil
- Professeur A. Somogyi, Directeur, Institut Max von Pettenkofer de l'Office fédéral de la Santé, Berlin, Allemagne
- Mme A. Vongbuddhapitak, Spécialiste scientifique principal, Département des Sciences médicales, Bangkok, Thaïlande

Secrétariat

- Dr K. Ekelman, Additives Evaluation Branch, Division of Toxicological Review and Evaluation, Center for Food Safety and Applied Nutrition, Food and Drug Administration, Washington, DC, Etats-Unis d'Amérique (*conseiller temporaire de l'OMS*)
- Dr M. Elwell, National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park, NC, Etats-Unis d'Amérique (*conseiller temporaire de l'OMS*)
- Dr D. L. Grant, Chef, Division de l'Evaluation toxicologique, Bureau de la Sécurité des Substances chimiques, Direction des Aliments, Direction générale de la Protection de la Santé, Santé et Bien-être social Canada, Ottawa, Ontario, Canada (*conseiller temporaire de l'OMS*)
- Dr Y. Hayashi, Directeur, Institut national des Sciences de l'Hygiène, Centre de Recherche sur la Sécurité des Substances biologiques, Tokyo, Japon (*conseiller temporaire de l'OMS*)

- Dr J. L. Herrman, Spécialiste scientifique, Programme international sur la Sécurité des Substances chimiques, Division de l'Hygiène du Milieu, OMS, Genève, Suisse (*co-secrétaire*)
- M. J. F. Howlett, Division des Denrées alimentaires, Commission des Communautés européennes, Bruxelles, Belgique (*conseiller temporaire de l'OMS*)
- Dr C. G. M. Klitsie, Président, Comité du Codex sur les Additifs alimentaires et les Contaminants, Ministère de l'Agriculture, Gestion de la Nature et Pêches, La Haye, Pays-Bas (*conseiller temporaire de l'OMS*)
- Dr J. C. Larsen, Chef, Département de Toxicologie biochimique et moléculaire, Institut de Toxicologie, Agence nationale pour l'Alimentation, Søborg, Danemark (*conseiller temporaire de l'OMS*)
- Dr B. Priestly, Senior Lecturer in Pharmacology, Department of Pharmacology, University of Adelaide, Adelaide, South Australia, Australie (*conseiller temporaire de l'OMS*)
- Dr A. G. Renwick, Reader in Clinical Pharmacology, Clinical Pharmacology Group, University of Southampton, Southampton, Angleterre (*conseiller temporaire de l'OMS*)
- M. D. Schutz, Office of Toxic Substances, Environmental Protection Agency, Washington, DC, Etats-Unis d'Amérique (*consultant de l'OMS*)
- Professeur P. Shubik, Senior Research Fellow, Green College, Oxford, Angleterre (*conseiller temporaire de l'OMS*)
- Dr G. J. A. Speijers, Laboratoire de Toxicologie, Institut national de Santé publique et de Protection de l'Environnement, Bilthoven, Pays-Bas (*conseiller temporaire de l'OMS*)
- Professeur R. Walker, Professor of Food Science, School of Biological Sciences, University of Surrey, Guildford, Surrey, Angleterre (*conseiller temporaire de l'OMS*)
- Dr J. Weatherwax, Service de la Qualité et des Normes alimentaires, Division des Politiques alimentaires et de la Nutrition, FAO, Rome, Italie (*co-secrétaire*)

Des monographies contenant des résumés des données biologiques et des évaluations toxicologiques citées dans le présent rapport seront publiées par l'OMS sous le titre :

Toxicological evaluation of certain food additives and naturally occurring toxicants. WHO Food Additives Series, N° 30, sous presse.

Des normes ont été publiées séparément par la FAO sous le titre :

Specifications for the identity and purity of certain food additives. FAO Food and Nutrition Paper, N° 52, 1992.

PROGRAMME INTERNATIONAL SUR LA SÉCURITÉ DES SUBSTANCES CHIMIQUES

Les travaux préparatoires en vue de l'évaluation toxicologique des additifs et contaminants alimentaires par le Comité mixte FAO/OMS d'experts des additifs alimentaires (JECFA) bénéficient du soutien actif de certains des Etats Membres participant aux activités du Programme international sur la sécurité des substances chimiques (IPCS).

Le Programme international sur la sécurité des substances chimiques (IPCS) est un organisme qui relève à la fois du Programme des Nations Unies pour l'Environnement, de l'Organisation internationale du Travail et de l'Organisation mondiale de la Santé. Un de ses principaux objectifs est d'effectuer et de diffuser des évaluations relatives aux effets des produits chimiques sur la santé de l'homme et sur la qualité de l'environnement.

1. **Introduction**

Le Comité mixte FAO/OMS d'experts des additifs alimentaires s'est réuni à Rome du 3 au 12 février 1992. M. A. N. Cortas, Assistant du Sous-Directeur général, Département des Politiques économiques et sociales de la FAO, a ouvert la réunion au nom des Directeurs généraux de l'Organisation des Nations Unies pour l'Alimentation et l'Agriculture et de l'Organisation mondiale de la Santé. Il a fait observer que les avis et les évaluations du Comité concernant les additifs alimentaires formaient une base de travail solide pour la Commission du Codex Alimentarius et qu'ils servaient de références aux gouvernements, aux universités et à l'industrie à travers le monde.

M. Cortas a appelé l'attention sur les changements progressifs que l'on observe dans les fonctions du Comité et dans le type de substances soumises à son évaluation depuis la création de cet organisme en 1955. Il a signalé que la Conférence mixte FAO/OMS sur les normes alimentaires, les substances chimiques dans les aliments et le commerce des denrées alimentaires, qui s'est tenue à Rome en mars 1991, a également formulé des recommandations touchant les activités futures et les objectifs du Comité (1). Il est donc évident que le rôle et l'importance du Comité en matière d'évaluation de la salubrité des aliments ne peuvent que croître et que le champ de ses activités pourrait encore évoluer à l'avenir.

Pour donner suite aux recommandations de la première Conférence du Comité mixte FAO/OMS sur les substances ajoutées aux denrées alimentaires, tenue en septembre 1955 (2), le Comité d'experts s'est déjà réuni trente-huit fois (annexe 1). La présente réunion a eu lieu conformément à une recommandation formulée par le Comité à sa trente-septième réunion (annexe 1, référence 94).

Le Comité avait pour mandat : 1) de poursuivre l'élaboration des principes d'évaluation de l'innocuité des additifs alimentaires et des produits toxiques naturellement présents dans les aliments (voir section 2); 2) de procéder à l'évaluation toxicologique de certains additifs alimentaires et de certains produits toxiques naturellement présents dans les aliments (voir section 3 et annexes 2 et 3), et d'examiner ou préparer des normes pour certains additifs alimentaires; 3) d'étudier les questions soulevées lors de la vingt-troisième session du Comité du Codex sur les additifs alimentaires et les contaminants et de donner des avis à ce sujet (voir annexe 4).

2. **Généralités**

2.1 **Modification de l'ordre du jour**

Le benjoin et les esters polyglycériques d'acide gras n'ont pas été examinés en raison du manque d'informations qui auraient permis d'évaluer ces substances.

Les esters saccharosiques d'acide gras ont été ajoutés à la liste des substances à évaluer, en même temps que les saccharoglycérides.

La chaconine a été ajoutée car sa structure chimique est voisine de celle de la solanine et les deux substances sont normalement présentes simultanément dans les pommes de terre.

Les cires minérales ont été évaluées sous les désignations de cire microcristalline et de paraffine solide, substances pour lesquelles des normes ont été établies à la présente réunion.

Les glucosides cyanogènes et la solanine, qui avaient été inscrits à l'ordre du jour à titre de contaminants, ont été examinés par le Comité sous la rubrique «produits toxiques naturellement présents dans les aliments».

2.2 Principes régissant l'évaluation toxicologique des substances inscrites à l'ordre du jour

Pour formuler ses recommandations sur l'innocuité des additifs alimentaires et des produits toxiques naturellement présents dans les aliments, le Comité a pris en considération les principes énoncés dans les Critères OMS d'hygiène de l'environnement N° 70, *Principles for the safety assessment of food additives and contaminants in food* (annexe 1, référence 76), ainsi que les principes élaborés lors des réunions ultérieures du Comité (annexe 1, références 77, 83, 88 et 94), y compris la présente réunion. Les Critères OMS d'hygiène de l'environnement N° 70 (annexe 1, référence 76) rassemblent les principales observations, remarques et recommandations relatives à l'évaluation de l'innocuité des additifs alimentaires et des contaminants figurant dans les rapports déjà publiés du Comité et des organes qui lui sont associés. Le Comité a noté que ce document réaffirme la validité des recommandations qui restent applicables et qu'il souligne les problèmes posés par les recommandations que le progrès technique a rendues caduques.

2.2.1 Facteurs de sécurité

Depuis sa création, le Comité calcule la dose journalière acceptable (DJA) d'une substance donnée en appliquant un facteur de sécurité à la concentration sans effet observé établie par des expériences sur l'animal. Le plus souvent, le facteur utilisé est égal à 100, de façon à tenir compte des différences entre l'animal d'expérience et l'homme (facteur de 10) et des différences individuelles (facteur de 10) (annexe 1, référence 76). Toutefois, les facteurs de sécurité sont utilisés avec une grande souplesse, puisqu'ils peuvent varier de 10 à plusieurs milliers, selon le caractère plus ou moins complet et le type des données disponibles, mais aussi selon la nature des effets toxiques.

Le Comité a été saisi d'un projet de publication (3) qui suggérerait que chaque facteur 10 soit subdivisé pour tenir compte de deux aspects : pharmacocinétique et pharmacodynamique. Des valeurs par défaut étaient proposées pour chacun de ces aspects, dont le produit donnait le

facteur original de 10. Lorsqu'il existe des données cinétiques et dynamiques appropriées, celles-ci pourraient remplacer les valeurs par défaut correspondantes. Le Comité a estimé qu'en raison du manque de données valables, les cas où le facteur de sécurité pourrait être subdivisé de cette façon seraient peu nombreux. Cette question devrait être explorée de façon plus approfondie avant que le Comité puisse l'examiner en détail.

Le Comité a souligné qu'il était toujours intéressé à obtenir des données concernant la cinétique des additifs alimentaires chez l'homme et les animaux d'expérience ainsi que sur les aspects mécanistes, de même que des données sur la variabilité de ces paramètres d'une espèce ou d'un individu à l'autre. Il a réaffirmé qu'il continuerait d'accorder toute son attention à de telles données – chaque fois qu'elles lui seraient présentées – dans le cadre de l'évaluation de l'innocuité des substances alimentaires, et qu'il était favorable à la poursuite des travaux dans ce domaine (annexe 1, référence 94, section 2.2.1).

2.2.2 **Substances aromatisantes**

Le Comité a réexaminé la question de l'évaluation de l'innocuité des substances aromatisantes, compte tenu des problèmes particuliers qui se posent pour ce groupe de produits en raison de leur nombre élevé, de leur diversité chimique et, dans bien des cas, des faibles concentrations utilisées. Ces circonstances particulières font qu'une certaine souplesse est indispensable.

Les principes généraux applicables à l'évaluation de l'innocuité des aromatisants alimentaires sont énoncés dans *Principles for the safety assessment of food additives and contaminants in food* (annexe 1, référence 76) et ont été examinés lors des trente-cinquième et trente-septième réunions du Comité (annexe 1, références 88 et 94). A la trente-cinquième réunion, il a été souligné qu'il fallait disposer d'un minimum de données pour pouvoir mettre au point une méthode souple d'évaluation de ces substances. A la trente-septième réunion, le Comité a noté que plusieurs facteurs devaient être pris en considération : données provenant d'études toxicologiques chez l'animal et d'essais à court terme de mutagénicité et de clastogénicité, résultats d'études de métabolisme et des rapports entre la structure et l'activité, niveau d'utilisation, contribution relative des additifs alimentaires à la quantité totale ingérée, origine de l'aromatisant et données sur l'importance et la fréquence de l'exposition humaine (annexe 1, référence 94).

A sa présente réunion, le Comité a noté que d'autres organisations avaient adopté une approche souple fondée sur des principes analogues. Il a réitéré ces principes et conclu une nouvelle fois qu'il fallait disposer d'un minimum de données sur la substance à l'étude ou sur des substances étroitement apparentées pour évaluer son innocuité, ce minimum dépendant de la nature de la substance et des informations dont on dispose sur les conditions d'exposition. Le Comité a également rappelé qu'il était souhaitable d'évaluer simultanément des composés de structures voisines,

car les données obtenues pour l'un d'entre eux pourraient aider à évaluer les autres (annexe 1, référence 94).

Les données sur les rapports entre la structure et l'activité et sur l'exposition, qui sont à la base du système d'attribution des priorités pour l'évaluation des substances aromatisantes, jouent un rôle important dans l'étude de l'innocuité de ces dernières, mais ne sont pas à elles seules suffisantes pour mener à bien cette évaluation. L'étude des rapports entre la structure et l'activité du point de vue de l'innocuité est encore relativement peu développée mais les progrès dans ce domaine pourraient en augmenter l'intérêt.

Le Comité a estimé que les principes élaborés jusqu'à présent constituaient un cadre suffisamment souple pour évaluer l'innocuité des substances aromatisantes.

2.2.3 **Produits toxiques naturellement présents dans les aliments**

Le Comité du Codex sur les additifs alimentaires et les contaminants avait demandé au Comité d'experts d'examiner des produits toxiques naturellement présents dans les aliments, à savoir les glucosides cyanogènes et la solanine. Deux autres substances inscrites à l'ordre du jour, le furfural et le limonène, sont également présentes dans de nombreux aliments. Il est probable que le Comité sera invité à examiner bien d'autres substances de ce type, car la Conférence mixte FAO/OMS sur les normes alimentaires, les substances chimiques dans les aliments et le commerce des denrées alimentaires a accordé une priorité élevée à leur évaluation (1, paragraphes 156 et 161 (iii)).

Les glucosides cyanogènes sont présents dans un certain nombre d'aliments, principalement dans des tubercules amyloacés comme la cassave (manioc), des graines de fruits (amandes), des fruits à noyau (drupes), les tiges de bambou et certaines espèces de haricots. Tous ces aliments se caractérisent par la libération de cyanure d'hydrogène lors de la préparation ou de la digestion.

La réaction du consommateur au cyanure dépend d'une part de son état nutritionnel et d'autre part de la fréquence et de l'intensité de l'exposition. Les populations qui consomment par tradition des aliments contenant des glucosides cyanogènes ont appris par expérience comment apprêter ces produits potentiellement dangereux. De même, les producteurs commerciaux d'aliments tels que le tapioca, la farine d'arrow-root et le massepain sont conscients du problème et s'assurent généralement que les risques bien connus résultant d'une mauvaise préparation sont réduits au minimum, de façon à ce que l'exposition potentielle au cyanure soit minimale.

La solanine ou des alcaloïdes analogues sont présents dans presque toutes les solanées, dont la plus importante est la pomme de terre (*Solanum tuberosum*). On a connu des cas d'intoxication humaine par des pommes de terre, mais en général ces incidents étaient dus à de mauvaises

conditions d'entreposage ou de manutention des tubercules, à une notable exception près : une nouvelle variété de pommes de terre a dû être retirée du commerce en raison de sa forte teneur en solanine. Lorsque de nouvelles variétés sont créées soit par les méthodes habituelles de sélection, soit par génie génétique, les responsables doivent être conscients de ce risque de toxicité.

Au cours de l'histoire, certaines populations ont appris à se prémunir contre un grand nombre de substances toxiques naturellement présentes dans les aliments. De façon générale, on peut dire qu'il existe de nombreux aliments potentiellement dangereux, mais qu'il est possible de les consommer moyennant certaines précautions. Toutefois, lorsque de nouveaux cultivars sont mis au point en vue d'obtenir de meilleures caractéristiques commerciales, il peut y avoir augmentation parallèle de la concentration des substances toxiques naturelles au-delà des capacités de détoxification des méthodes de préparation traditionnelles. Le Comité a rappelé que les producteurs de denrées alimentaires devaient être conscients de ce risque.

2.2.4 Terminologie

Des questions ont été soulevées lors de la Conférence mixte FAO/OMS sur les normes alimentaires, les substances chimiques dans les aliments et le commerce des denrées alimentaires (1) au sujet de la terminologie utilisée par le Comité. Il a été noté en particulier que, bien souvent, les conditions d'attribution d'une DJA «non spécifiée» et les raisons pour lesquelles aucune DJA n'était «fixée» n'étaient pas clairement exposées dans l'annexe au rapport résumant les résultats des évaluations.

Le Comité a reconnu que, dans certains cas, il n'avait pas fourni de données sur l'apport alimentaire ou le niveau d'utilisation d'additifs auxquels il avait attribué une DJA «non spécifiée». Parfois, cela lui a paru inutile car l'utilisation prévue du produit était autolimitée au point qu'il était extrêmement improbable que la quantité ingérée présente un risque toxicologique. La plupart des préparations enzymatiques entrent dans cette catégorie. Toutefois, dans d'autres cas, les utilisateurs ne disposaient pas d'informations suffisantes pour comparer l'utilisation actuelle d'un additif à celle considérée par le Comité, de sorte qu'il n'était pas possible de déterminer si la quantité ingérée dépassait le niveau retenu lors de l'évaluation. Le Comité a donc recommandé que, lorsque de nouvelles utilisations entraîneraient une augmentation significative de la quantité ingérée, l'additif en question soit soumis à une nouvelle évaluation. Dans le présent rapport, lorsqu'une DJA «non spécifiée» a été attribuée à un additif dont l'utilisation n'apparaissait pas autolimitée, cette utilisation a été mentionnée.

Il existe plusieurs raisons pour ne pas fixer de DJA, depuis le manque d'informations jusqu'à l'existence de données conduisant à déconseiller toute utilisation d'un additif alimentaire à cause de ses effets secondaires.

Dans les rapports précédents, ces raisons étaient indiquées dans des notes ajoutées au bas du tableau dans lequel l'évaluation était résumée. A la présente réunion, le Comité a adopté une terminologie qui tente de préciser succinctement les raisons pour lesquelles aucune DJA n'a été attribuée à un produit. Toutefois, cela ne dispense pas le lecteur de consulter les notes au bas du tableau et le rapport lui-même pour mieux comprendre les motifs de la décision du Comité.

Etant donné la complexité des problèmes qui se posent, il est difficile de décrire en quelques mots les bases de l'évaluation d'un produit. Le Comité a donc insisté sur la nécessité pour les utilisateurs de consulter les sections du rapport concernant les diverses substances évaluées plutôt que de se fier simplement au résumé présenté en annexe. Les responsables de l'établissement des normes du Codex et de la réglementation des additifs alimentaires et des contaminants devraient également consulter les monographies toxicologiques publiées par l'OMS dans la Série des additifs alimentaires ainsi que les normes publiées par la FAO dans ses Etudes alimentation et nutrition.

2.3 Principes régissant l'établissement et la révision des normes

2.3.1 *Etablissement des normes*

La troisième conférence mixte FAO/OMS sur les additifs alimentaires et les contaminants, réunie en octobre 1972 (4) avait formulé ainsi les trois principaux objectifs des normes établies par le Comité :

1. Identifier la substance soumise aux essais biologiques.
2. S'assurer que la substance présente la qualité requise pour pouvoir être utilisée en toute sécurité dans les aliments.
3. Etre le reflet des bonnes pratiques de fabrication et en encourager l'application.

Le présent Comité a réaffirmé ces principes.

2.3.2 *Révision des «Directives générales pour l'usage des normes d'identité et de pureté»*

Le Comité a été informé que la révision des *Directives générales pour l'usage des normes d'identité et de pureté* (annexe 1, référence 100) avait été publiée. Il s'est servi de ce nouvel ouvrage de référence pour préparer les normes établies lors de la présente réunion.

3. **Observations relatives à certains additifs alimentaires et à certains produits toxiques naturels¹**

Le Comité a évalué pour la première fois un certain nombre d'additifs alimentaires et de produits toxiques naturellement présents dans les aliments. Il a également réévalué plusieurs additifs déjà examinés lors de précédentes réunions. Les données relatives aux évaluations et aux normes sont résumées à l'annexe 2. L'annexe 3 donne des détails sur les études toxicologiques et autres données demandées pour certaines substances.

3.1 **Additifs alimentaires**

3.1.1 **Emulsifiants**

Esters saccharosiques d'acides gras et saccharoglycérides

Les esters saccharosiques d'acides gras sont constitués principalement de mono- et diesters de saccharose et d'acides gras et d'une petite quantité de tri-esters. On peut les préparer à partir du saccharose et des esters méthyliques et éthyliques d'acides gras. Les saccharoglycérides sont essentiellement des mélanges d'esters saccharosiques d'acides gras et de mono- et diglycérides; ils sont obtenus par réaction des graisses et huiles comestibles avec le saccharose.

Ces substances avaient déjà été évaluées lors des treizième, dix-septième, vingtième, vingt-quatrième et trente-cinquième réunions du Comité (annexe 1, références 19, 32, 41, 53 et 88). Une DJA de groupe de 0-10 mg/kg de poids corporel avait été attribuée aux esters saccharosiques d'acides gras et aux saccharoglycérides à la vingt-quatrième réunion; elle était basée sur une dose sans effet chez le rat de 1% dans la nourriture, soit 500 mg/kg de poids corporel par jour, dose établie lors d'une étude à long terme effectuée avec le monopalmitate de saccharose et présentée à la treizième réunion du Comité. Un facteur de sécurité de 50 avait été appliqué, car l'on sait que ces substances s'hydrolysent dans l'intestin où elles se transforment en constituants normaux des aliments avant d'être absorbées.

A sa trente-cinquième réunion, le Comité s'est intéressé à l'utilisation de divers solvants dans la fabrication de ces substances. Il a également examiné de nouvelles études menées sur un saccharoglycéride de l'huile de palme, dont une étude de cancérogénicité à long terme chez le rat et des études à court terme chez le rat et le chien. Il en a conclu que la DJA de groupe de 0-10 mg/kg de poids corporel établie antérieurement pour les esters saccharosiques d'acides gras et les saccharoglycérides pouvait s'appliquer à la fois aux esters saccharosiques d'acides gras dont le procédé de fabrication comporte l'utilisation de divers solvants et au saccharoglycéride d'huile de palme.

¹ Lorsque l'évaluation d'une substance par le Comité comporte des études d'alimentation, les quantités administrées aux animaux sont souvent exprimées sous la forme de pourcentages; ceux-ci sont calculés sur une base pondérale, de sorte que 0,1% = 1 g/kg de nourriture, 1,0% = 10 g/kg, etc.

A la présente réunion, le Comité devait réévaluer les saccharoglycérides afin de clarifier la relation entre ces composés et les esters saccharosiques d'acides gras. Aucune donnée toxicologique n'était disponible.

Le Comité a noté que la composition de ces deux types de produits présentait des analogies, les uns et les autres contenant des esters saccharosiques d'acides gras et des mono- et diglycérides. La principale différence est que les saccharoglycérides contiennent 40 à 60% de mono- et diglycérides d'acides gras, alors que les esters saccharosiques d'acides gras en contiennent moins de 20%. Les mono- et diglycérides d'acides gras avaient été évalués lors des septième et dix-septième réunions du Comité (annexe 1, références 7 et 32) qui leur avaient attribué une DJA «sans limites» (DJA «non spécifiée» selon la terminologie actuelle) car ces substances sont des constituants normaux de l'alimentation humaine et ont donc été jugés sans danger. A la présente réunion, le Comité a conclu que les études effectuées sur les esters saccharosiques d'acides gras pouvaient s'appliquer à l'évaluation des saccharoglycérides, et réciproquement.

Le Comité a noté que les études *in vivo* et *in vitro* menées antérieurement sur les monoesters saccharosiques d'acides gras avaient également porté sur le distéarate de saccharose et que celui-ci était hydrolysé dans l'intestin en saccharose et acide stéarique avant d'être absorbé.

Le Comité a profité de l'occasion pour réévaluer l'étude à long terme effectuée chez le rat avec le monopalmitate de saccharose, étude qui avait servi à fixer la dose sans effet à 10 g/kg de nourriture (1%) soit l'équivalent de 500 mg/kg de poids corporel par jour. Lors de la première évaluation, on avait noté une réduction du poids corporel et de la consommation de nourriture dans le groupe recevant la plus forte dose, soit 3%. Le Comité a observé que seules les moyennes de groupes et les fourchettes correspondantes à l'intérieur des groupes avaient été indiquées en ce qui concerne le poids corporel et la consommation de nourriture; au début de l'étude, le poids corporel présentait de fortes variations à l'intérieur des groupes. Cela rendait l'évaluation statistique des résultats difficiles car la possibilité d'obtenir par hasard des résultats statistiquement significatifs pour des périodes de temps déterminées semblait élevée. Le Comité a conclu que l'absorption et l'utilisation de la nourriture avaient été plus faibles au cours des deux premières semaines de l'étude chez les animaux des deux sexes des groupes recevant du palmitate de saccharose, et ce d'autant plus que la dose était élevée, d'où un poids corporel plus faible pour ces animaux tout au long de l'étude. Cet effet était probablement dû au goût moins agréable de la nourriture. Aucune autre indication de toxicité n'ayant été observée, même aux doses les plus élevées, le Comité a conclu que la concentration de 3%, équivalente à 1,5 g/kg de poids corporel par jour, représentait la dose sans effet observé.

Lors de sa trente-cinquième réunion, le Comité avait examiné de nouvelles études toxicologiques portant sur un saccharoglycéride de l'huile de palme, dont une étude de cancérogénicité à long terme chez le rat et des

études à court terme chez le rat et le chien. L'étude de cancérogénicité chez le rat a conduit à fixer à 5% du poids de nourriture, soit 1,6 g/kg de poids corporel par jour, la dose sans effet observé sur le gain de poids corporel. A des doses plus élevées, tant chez le rat que chez le chien, il y a eu réduction du gain pondéral et les concentrations sériques de certaines enzymes et du potassium ont augmenté, mais elles sont retombées soit avant la fin de l'étude, soit après l'arrêt de celle-ci. Cette dose sans effet observé est conforme aux résultats d'un certain nombre d'études de toxicité à court et à long terme menées précédemment chez la souris, le rat et le chien avec différents esters saccharosiques d'acides gras et saccharoglycérides dont certaines avaient abouti à des doses sans effet observé encore plus élevées.

Reconnaissant la similitude entre les saccharoglycérides et les esters saccharosiques d'acides gras, le Comité a conclu que ces substances devaient être évaluées en fonction de leur teneur en esters saccharosiques. Si l'on admet que le composé utilisé lors de la plus récente étude de toxicité à long terme chez le rat contenait 50% d'esters saccharosiques, la dose sans effet observé s'établit à 800 mg/kg de poids corporel par jour.

Etant donné que ces substances s'hydrolysent dans l'intestin pour donner des constituants alimentaires normaux avant d'être absorbées, le Comité a appliqué un facteur de sécurité de 50 aux résultats précédents pour arriver à une DJA de groupes de 0-16 mg/kg de poids corporel pour les esters saccharosiques contenus dans les esters saccharosiques d'acides gras et dans les saccharoglycérides. Cette DJA remplace la précédente.

Le Comité a souligné que cette évaluation s'appliquait aux saccharoglycérides préparés à partir d'huile de palme, de saindoux et de suif, ainsi qu'aux esters saccharosiques d'acides gras préparés à partir d'acide palmitique, stéarique ou oléique, d'huile de palme, de saindoux et de suif. Il a rappelé aussi que cette évaluation toxicologique ne concernait que les esters saccharosiques d'acides gras et les saccharoglycérides répondant aux normes actuelles et non à des produits caractérisés par un degré d'estérification plus élevé.

Aucune monographie toxicologique n'a été préparée.

Les normes actuelles relatives aux saccharoglycérides ont été maintenues. Les normes concernant les esters saccharosiques d'acides gras n'ont pas été examinées.

Huile de soja oxydée thermiquement (TOSO) et produit de réaction de l'huile de soja oxydée thermiquement avec des mono- et diglycérides d'acides gras (TOSOM).

L'huile de soja oxydée thermiquement (TOSO) est un mélange complexe de substances formées par oxydation thermique (190-250° C) de l'huile de soja raffinée. La TOSOM est produite par réaction de la TOSO avec des mono- et diglycérides d'acides gras (dans la proportion 10 : 90) sous vide à 130° C).

La TOSOM avait été examinée lors des quinzième, dix-septième, vingtième et vingt-quatrième réunions du Comité (annexe 1, références 26, 32, 41 et 53) sous le nom de «glycérides des acides gras de soja oxydés thermiquement». Une monographie toxicologique avait été préparée lors de la dix-septième réunion, mais aucune DJA n'avait été établie, en attendant l'évaluation d'études à court et à long terme qui devaient être menées sur un produit de composition bien définie. La TOSO était évaluée pour la première fois à la présente réunion.

Le Comité a examiné des études montrant qu'après administration par voie orale de produits radiomarqués à des rats et à des souris, la concentration dans les tissus était légèrement plus élevée pour la TOSOM que pour la TOSO. L'absorption des deux substances oxydées thermiquement était plus faible que celle de l'huile de soja raffinée.

Une étude a été menée pendant deux ans et demi chez le rat avec des concentrations de 3, 6 ou 12% de TOSOM dans la nourriture (équivalent à 1,3, 2,7 et 5,4 g/kg de poids corporel par jour pour les mâles et à 1,8, 3,6 et 7,4 g/kg de poids corporel par jour pour les femelles), ainsi qu'avec 0,3 ou 1,2% de TOSO de deux provenances différentes (équivalent à 130 et 140 mg/kg de poids corporel par jour pour les mâles et à 180 et 740 mg/kg de poids corporel par jour pour les femelles). Les seuls effets observés ont été des variations mineures et passagères du nombre total de leucocytes et du pourcentage de lymphocytes et de monocytes, variations qui ont été considérées comme non significatives du point de vue toxicologique. L'incidence des tumeurs de certains organes a été légèrement plus élevée chez les animaux traités que chez les témoins ($P < 0,05$). Toutefois, ces incidences s'inscrivaient dans la fourchette observée chez les témoins (rats Wistar) lors d'études antérieures, aucune relation n'a pu être établie entre la dose et la réponse, et l'effet ne s'est pas révélé constant pour les trois substances étudiées. Le Comité a conclu que ni la TOSO ni la TOSOM n'étaient cancérogènes chez le rat.

Le Comité a attribué une DJA de 0-3 mg/kg de poids corporel à la TOSO et de 0-30 mg/kg de poids corporel à la TOSOM en appliquant un facteur de sécurité de 200 aux doses les plus élevées qui n'ont eu aucun effet indésirable au cours de l'étude de 2,5 ans chez le rat (approximativement 600 et 6000 mg/kg de poids corporel par jour respectivement).

Une monographie toxicologique a été préparée.

Les normes indicatives actuelles concernant la TOSOM ont été révisées, leur titre a été modifié et le Comité est convenu de supprimer le qualificatif «indicatives». De nouvelles normes ont été établies pour la TOSO.

3.1.2 Préparations enzymatiques

À la présente réunion, le Comité a évalué trois préparations enzymatiques. Lors de sa trente et unième réunion (annexe 1, référence 77), il avait demandé des données toxicologiques détaillées sur la cellulase obtenue à partir de *Trichoderma longibrachiatum* (autrefois *T. reesei*) et sur la

β -glucanase obtenue à partir de *Trichoderma harzianum*, conformément aux principes applicables aux préparations enzymatiques qui sont résumés dans les Critères OMS d'hygiène de l'environnement N° 70 (annexe 1, référence 76, annexe III).

A la présente réunion, le Comité a reconnu que ces principes accordaient surtout de l'importance à la source des enzymes et ne tenaient pas suffisamment compte des quantités ingérées. Par contre, les quantités ingérées sont prises en compte lors de l'évaluation de certains autres additifs. Le Comité a conclu qu'il existait de bonnes raisons pour accorder une importance accrue aux quantités ingérées lors de l'évaluation des préparations enzymatiques et c'est ce qu'il a fait à la présente réunion.

Cellulase dérivée de Trichoderma longibrachiatum

La cellulase dérivée de *Trichoderma longibrachiatum* (autrefois *T. reesei*) avait été examinée lors de la trente et unième réunion du Comité (annexe 1, référence 77). Cette préparation se caractérise par quatre principales activités enzymatiques, celles de la 1,4- β -D-glucan 4-glucanohydrolase (EC 3.2.1.4), de la 1,4- β -D-glucan glucohydrolase (EC 3.2.1.74), de la 1,4- β -D-glucan cellobiohydrolase (EC 3.2.1.91), et de la 1,3- β -D-glucan 3-glucanohydrolase (EC 3.2.1.6).

A sa trente et unième réunion, le Comité avait examiné des études d'une durée de 13 semaines chez le rat et le chien, des études de reproduction et de tératogénicité chez le rat et des études de mutagénicité. Une DJA temporaire de 0-0,3 mg de solides organiques totaux (SOT) par kg de poids corporel avait été établie en appliquant un facteur de sécurité de 2000 à la dose sans effet observé qui avait été trouvée égale à 2% dans l'étude de 13 semaines chez le rat (après conversion de cette dose en SOT). Conformément aux dispositions de l'annexe 3 des *Principles for the safety assessment of food additives and contaminants in food* (annexe 1, référence 76), le Comité avait demandé que cette préparation fasse l'objet d'une étude à long terme chez une espèce de rongeur. Malheureusement, lors de la conversion de la dose sans effet observé de 2% en SOT on a utilisé un facteur de 31% au lieu de 87,8%, de sorte que la DJA temporaire a été fixée à 0-0,3 mg de SOT par kg de poids corporel alors qu'elle aurait dû être de 0-0,85 mg.

A la présente réunion, le Comité a examiné deux nouvelles études de 13 semaines chez le rat qui n'ont révélé aucun effet indésirable même à la dose la plus élevée (5% du poids de nourriture). Etant donné que les quantités susceptibles d'être ingérées sont minimales, et à la suite du réexamen des principes applicables à l'évaluation des enzymes dérivées de microorganismes (voir l'introduction à la présente section), le Comité a conclu qu'il disposait de suffisamment d'informations pour établir une DJA «non spécifiée» pour cette préparation lorsqu'elle est employée conformément aux bonnes pratiques de fabrication.

Un additif à la monographie toxicologique a été préparé. Les normes indicatives actuelles ont été révisées et le Comité est convenu de supprimer le qualificatif «indicatives».

β-glucanase dérivée de Trichoderma harzianum

La dernière évaluation de la β-glucanase (EC 3.2.1.6) dérivée de *Trichoderma harzianum* remonte à la trente et unième réunion du Comité (annexe 1, référence 77), qui avait établi une DJA temporaire de 0-0,5 mg de SOT par kg de poids corporel. Le Comité avait alors examiné des données démontrant l'absence d'effets indésirables dans des études à court terme chez le rat et le chien, de même que l'absence d'effet sur la reproduction ou de tératogénicité chez le rat, de mutagénicité dans des essais sur des systèmes bactériens ou des cellules L5178Y de lymphome de souris et d'anomalies chromosomiques chez des hamsters chinois *in vivo*.

Lors de sa trente et unième réunion, le Comité avait considéré que cette enzyme était dérivée d'un microorganisme qui était ni un constituant normal, ni un contaminant courant des denrées alimentaires. Conformément aux principes qu'il s'était fixés (annexe 1, référence 76, annexe III), il avait donc demandé que cette préparation fasse l'objet avant 1992 d'une étude à long terme chez une espèce de rongeur et que des données supplémentaires soient fournies pour démontrer que le microorganisme en question était dépourvu de pathogénicité pour l'homme et ne produisait pas d'antibiotique.

À la présente réunion, le Comité a observé que *Trichoderma* est un champignon filamenteux qui produit des enzymes extracellulaires utiles à la transformation des aliments. Il est évident que les quantités susceptibles d'être ingérées par l'homme seraient minimales si cette enzyme était utilisée dans la production du vin conformément au mode d'emploi recommandé.

Après avoir réexaminé les principes applicables à l'évaluation des enzymes dérivées de microorganismes (voir l'introduction de la présente section), le Comité a conclu qu'il n'était plus nécessaire d'exiger une étude à long terme pour cette enzyme. Il a également estimé que les normes actuelles permettaient de démontrer l'absence de pathogénicité pour l'homme et d'exclure la possibilité de production d'antibiotiques.

Le Comité a conclu que les renseignements dont il disposait lui permettaient d'établir une DJA «non spécifiée» pour cette enzyme lorsqu'elle est utilisée conformément aux bonnes pratiques de fabrication dans l'industrie vinicole.

Aucune monographie toxicologique n'a été préparée. Les normes indicatives actuelles ont été révisées et le Comité est convenu de supprimer le qualificatif «indicatives».

Lysozyme

La lysozyme n'avait encore jamais été évaluée par le Comité. La lysozyme d'albumine d'oeuf est constituée de 129 acides aminés reliés par quatre

ponts disulfure transversaux. On trouve des lysozymes dans les tissus, les organes et le sérum des animaux ainsi que dans les larmes, le lait et la glaire cervicale. Le chlorhydrate de lysozyme est obtenu commercialement à partir du blanc d'oeuf de poule par un procédé d'échange d'ions. La concentration de lysozyme dans l'albumine d'oeuf est d'environ 5 g/kg.

La lysozyme (sous forme de chlorhydrate) est utilisée dans l'industrie fromagère pour empêcher le «soufflage tardif». Ce phénomène est causé par la multiplication de *Clostridium tyrobutyricum*, qui agit sur le lactate résultant de la fermentation du lactose pour produire du dioxyde de carbone, de l'hydrogène, de l'acide butyrique et l'acide acétique. La quantité utilisée est inférieure à 40 mg de lysozyme par litre de lait, ce qui donne une concentration finale inférieure à 400 mg de lysozyme par kg de fromage.

Dans des études d'allergénicité, les réactions produites par la lysozyme de blanc d'oeuf chez l'animal et chez l'homme ont été moins sévères que celles observées avec d'autres protéines comme l'ovalbumine et l'albumine, utilisées depuis longtemps dans l'alimentation.

Compte tenu des données disponibles, le Comité a conclu que le léger apport supplémentaire de lysozyme provenant du fromage ne présentait pas de risque pour la santé des consommateurs à condition que l'enzyme satisfasse aux normes établies.

La lysozyme est obtenue à partir de tissus animaux comestibles couramment utilisés dans l'alimentation et peut donc être qualifiée d'enzyme de classe I et considérée comme un aliment (annexe 1, référence 76, annexe III). Son utilisation dans la transformation des aliments a par conséquent été jugée acceptable à condition qu'elle soit employée conformément aux bonnes pratiques de fabrication.

Une monographie toxicologique a été préparée, de même que de nouvelles normes pour le chlorhydrate de lysozyme.

3.1.3 **Aromatisants**

trans-Anéthol

Le *trans*-anéthol a été évalué pour la dernière fois à la trente-septième réunion du Comité (annexe 1, référence 94). Le Comité avait alors noté la présence de lésions prolifératives du foie avec une augmentation de l'incidence des adénomes et des carcinomes hépatocellulaires chez des rattes à la dose de 1% dans la nourriture (et non 10 mg/kg comme il a été indiqué par erreur dans le trente-septième rapport). La DJA temporaire alors en vigueur avait été réduite et prorogée jusqu'en 1992 en attendant les résultats de nouvelles études métaboliques et pharmacocinétiques chez la souris, le rat et l'homme. En outre, il avait été indiqué qu'une étude alimentaire à long terme chez la souris pourrait être nécessaire. Le Comité avait également conclu qu'il était souhaitable d'entreprendre des études sur les aberrations chromosomiques et des essais de mutation génétique sur des cellules mammaliennes *in vitro*; le Comité devait se prononcer sur la

nécessité d'une étude de reproduction/tératogénicité lorsqu'il aurait examiné les données des études ci-dessus.

A la présente réunion, le Comité a été informé que les études destinées à répondre aux questions posées lors de la trente et unième réunion étaient en cours, notamment des études de métabolisme comparatif chez la souris et le rat, des études concernant les effets de l'administration chronique de *trans*-anéthol mélangé aux aliments sur l'induction des enzymes hépatiques et sur la prolifération cellulaire chez ces espèces ainsi que sur l'induction d'enzymes chez l'homme, et enfin des études *in vitro* de cytotoxicité et de génotoxicité. Aucune de ces études n'étant encore terminée, le Comité n'a pas été en mesure de les évaluer.

Le Comité a estimé qu'une nouvelle étude de toxicité chronique/cancérogénicité chez la souris devait être entreprise car la précédente était insuffisante et l'étude chez le rat n'avait pas permis d'établir une dose sans effet. Sans une étude de toxicité chronique satisfaisante, la comparaison du métabolisme chez la souris et chez le rat n'aurait aucune signification toxicologique. En outre, le Comité a estimé qu'il ne disposait pas de suffisamment de données pour procéder à une évaluation définitive de la signification des tumeurs hépatiques observées chez des rattees en rapport avec l'utilisation du *trans*-anéthol comme additif alimentaire. Les autres données disponibles sur le *trans*-anéthol n'ont pas été jugées suffisantes pour attribuer une DJA définitive à cette substance. En effet, l'étude à long terme chez la souris n'était pas satisfaisante, l'étude à long terme chez le rat n'a pas permis d'établir de dose sans effet observé et les essais de mutation bactérienne *in vitro* ont apporté la preuve de la génotoxicité du *trans*-anéthol.

La DJA temporaire actuelle de 0-0,6 mg/kg de poids corporel avait été établie en appliquant un facteur de sécurité de 200 à la concentration minimale suivie d'effets, évaluée à 125 mg/kg de poids corporel pour les modifications prolifératives non néoplasiques du foie chez le rat. Le Comité a prorogé cette DJA temporaire jusqu'en 1997 en attendant que les études en cours soient terminées et que les résultats d'une étude à long terme chez la souris avec des concentrations appropriées permettent d'établir une dose sans effet.

Aucune monographie toxicologique n'a été préparée. Les normes en vigueur ont été maintenues.

Ethylvanilline

L'éthylvanilline avait été évaluée pour la première fois lors de la onzième réunion du Comité (annexe 1, référence 14), au cours de laquelle une DJA de 0-10 mg/kg de poids corporel lui avait été attribuée. Lors de sa trente-cinquième réunion (annexe 1, référence 88), le Comité avait noté qu'aucune des études à long terme évaluées auparavant ne répondait aux normes actuelles. Il avait donc réduit la DJA à 0-5 mg/kg de poids corporel et l'avait transformée en DJA temporaire. Il avait également

demandé que les résultats d'une étude à court terme et d'études de métabolisme chez le rat lui soient soumis pour évaluation en 1992.

A la présente réunion, le Comité a été informé que les études demandées avaient été entreprises et que les résultats préliminaires étaient rassurants. Le principal métabolite chez le rat semble être l'acide éthylvanillique. Ce métabolite a également été identifié chez l'homme après ingestion d'un supplément diététique liquide aromatisé à la vanille.

Le Comité a prorogé la DJA temporaire précédemment fixée à 0-5 mg/kg de poids corporel en attendant de recevoir les résultats définitifs de l'étude à court terme et des études de métabolisme en cours chez le rat, dont l'évaluation est prévue pour 1994.

Aucune monographie toxicologique n'a été préparée. Les normes en vigueur ont été révisées.

Limonène

Le limonène ((+)-limonène ou *d*-limonène) est un aromatisant qui n'avait encore jamais été évalué par le Comité.

On a montré que le (+)-limonène provoquait une réduction notable du poids corporel chez les souris et les rats des deux sexes ainsi que chez les lapines. La dose maximale pour laquelle cet effet n'est pas observé a été évaluée à 150 mg de (+)-limonène par kg de poids corporel par jour (administrée par gavage) lors d'une étude de deux ans chez des rats mâles.

L'administration par voie orale de (+)-limonène à des rats pendant 20 jours à raison de 400 mg/kg de poids corporel par jour a entraîné une légère augmentation du poids du foie et des concentrations de phospholipides, une diminution des concentrations de cholestérol hépatique et sérique, une augmentation de la concentration des cytochromes *P*-450 et *b*₅, ainsi qu'une augmentation de l'activité de l'amidopyrine déméthylase et de l'aniline hydroxylase. Aucune lésion hépatique n'a été associée à l'administration de (+)-limonène lors d'une étude de deux ans chez le rat (à des doses allant jusqu'à 150 mg/kg de poids corporel par jour pour les mâles et jusqu'à 600 mg/kg de poids corporel par jour pour les femelles), mais une dose de 500 mg/kg de poids corporel par jour, administrée par gavage pendant deux ans, s'est accompagnée d'une incidence accrue d'hépatocytes hépatiques polynucléaires et de cytomégalie chez des souris mâles. Dans ces conditions, la dose sans effet observé a été de 250 mg/kg de poids corporel par jour.

On a signalé que l'application de (+)-limonène sur la peau provoquait une irritation et des réactions cutanées à médiation immunitaire chez un certain nombre d'espèces, y compris l'homme. Selon certains rapports, l'administration par voie orale de (+)-limonène aurait des effets immunologiques, notamment la suppression de la réponse mitogène *in vitro* des lymphocytes T et B de souris, ainsi que la suppression et la stimulation des réactions antigéniques. Toutefois, la signification biologique de ces effets *in vitro* reste inconnue.

Les résultats d'études de tératogénicité chez la souris semblent indiquer que l'absorption de (+)-limonène par des femelles pleines à la dose de 2400 mg/kg de poids corporel par jour, mais non à la dose de 600 mg, pourrait avoir un effet sur le développement du fœtus (réduction du gain pondéral, présence plus fréquente de côtes lombaires et de côtes soudées, retard d'ossification). Toutefois, le (+)-limonène a été déclaré non tératogène chez le lapin à des doses allant de 250 à 1000 mg/kg de poids corporel par jour (bien que la dose la plus élevée ait réduit de façon significative la durée de survie des mères).

Des études de génotoxicité ont donné des résultats négatifs répétés. Selon certains rapports, le (+)-limonène inhiberait l'activité d'autres mutagènes et cancérogènes et des études de tumorigénicité ont donné des résultats contradictoires.

L'expérience démontre clairement que le (+)-limonène exacerbe chez les rats mâles adultes une néphropathie spontanée qui, après exposition prolongée, s'accompagne d'une augmentation de l'incidence de tumeurs rénales que l'on n'observe généralement pas chez les rats témoins. Toutefois, le (+)-limonène n'est pas la seule substance à avoir cet effet : il a été signalé que divers mélanges d'hydrocarbures et d'autres substances chimiques exacerbent les néphropathies spontanées et provoquent des tumeurs rénales chez le rat mâle. Bien que l'on ait généralement utilisé d'autres substances que le (+)-limonène dans les études destinées à élucider ce processus cancérogène, ces études ont montré que le mécanisme expliquant l'induction de néphropathies et de tumeurs rénales par le (+)-limonène chez le rat mâle est le suivant : 1) le (+)-limonène et le (+)-limonène-1,2-oxyde (métabolite du précédent) se lient de façon réversible à l' α_{2u} -globuline dans les reins des rats mâles; 2) il s'ensuit un ralentissement supplémentaire du processus de réabsorption de l' α_{2u} -globuline qui est déjà lent par lui-même; 3) en conséquence, l' α_{2u} -globuline s'accumule dans les phagolysosomes (gouttelettes d'hyaline) des cellules épithéliales des tubes contournés proximaux du rein, ce qui entraîne une nécrose, l'accumulation de débris cellulaires et une hyperplasie régénérative. Selon l'hypothèse avancée pour expliquer l'action de certains cancérogènes non génotoxiques, l'hyperplasie régénérative pourrait favoriser l'expansion clonale de cellules à formation spontanée et conduire au développement des tumeurs rénales observées.

Il n'a pas été possible d'établir une dose sans effet observé sur l'augmentation des concentrations d' α_{2u} -globuline dans les reins de rats mâles, mais la dose minimale suivie d'effet lors d'une étude de 21 jours au cours de laquelle du (+)-limonène avait été administré à des rats mâles par gavage a été de 75 mg/kg de poids corporel par jour. Une protéine spécifique du sexe ayant des caractéristiques moléculaires semblables à celles de l' α_{2u} -globuline a été identifiée dans l'urine humaine, mais sa concentration est inférieure d'au moins quatre ordres de grandeur à celle de l' α_{2u} -globuline chez le rat mâle.

Le Comité a conclu que le mécanisme avancé pour expliquer l'induction de néphropathies et de tumeurs rénales par le (+)-limonène chez le rat mâle ne s'appliquait probablement pas à l'homme et que les critères de toxicité associés à cet effet ne pouvaient servir de base au calcul de la DJA.

Compte tenu de la réduction significative du gain de poids corporel associée à l'administration de (+)-limonène à des souris et à des rats des deux sexes et à des lapines, une DJA de 0-1,5 mg/kg de poids corporel a été attribuée à cette substance. Le Comité a tenu compte des sources naturelles connues de (+)- limonène et de ses utilisations comme additif alimentaire. Il en a conclu qu'une faible proportion de l'apport total était probablement attribuable à son utilisation comme additif. Il a donc recommandé que la consommation de (+)- limonène sous forme d'additif alimentaire soit limitée à 75 µg/kg de poids corporel par jour, ce qui représente 5% de la DJA maximale.

Une monographie toxicologique et de nouvelles normes ont été préparées.

Quinine

La quinine avait déjà été évaluée lors de la trente-cinquième réunion du Comité (annexe 1, référence 88), qui lui avait attribué une DJA temporaire. L'effet le plus préoccupant chez l'homme normal était un nystagmus aigu transitoire. A la présente réunion, le Comité a examiné de nouvelles données recueillies chez l'homme grâce à une nouvelle étude destinée à déterminer la dose sans effet aigu observé. Il a également examiné les résultats d'une étude menée en Espagne, en France et au Royaume-Uni sur l'absorption de quinine résultant de la consommation de boissons qui en contiennent.

Le Comité a conclu que ces données permettaient de fixer la dose sans effet oculaire observé à 80 mg de chlorhydrate de quinine anhydre par jour, soit l'équivalent de 72 mg de quinine base. Aucun effet sur l'audition, ni aucune anomalie biochimique d'importance clinique n'a été observé pour des doses allant jusqu'à 160 mg de chlorhydrate de quinine anhydre par jour.

La DJA temporaire précédemment attribuée a été supprimée. Compte tenu des données disponibles sur l'utilisation de la quinine dans les boissons, des résultats de l'étude de consommation et d'autres données recueillies chez l'homme, le Comité a conclu que les concentrations actuellement utilisées dans les boissons (jusqu'à 75 mg/l de quinine base) ne présentaient pas de risque toxicologique. Toutefois, il a noté qu'un petit nombre de consommateurs présentent une hyper-réactivité idiosyncrasique à la quinine et il a recommandé que le public soit informé par des moyens appropriés de la présence de quinine dans les aliments et les boissons qui en contiennent. La contribution des autres sources de quinine présentes dans les aliments et les boissons alcooliques à l'apport journalier a été considérée comme négligeable.

Un additif à la monographie a été préparé. Les normes existantes pour le chlorhydrate de quinine ont été révisées. Celles concernant le sulfate de quinine n'ont pas été réexaminées.

3.1.4 **Solvants**

1,2-Dichloréthane

Le 1,2-dichloréthane avait été évalué lors des quatorzième et vingt-troisième réunions du Comité (annexe 1, références 22 et 50). A sa trente-cinquième réunion (annexe 1, référence 89), à l'occasion de l'examen des normes concernant les oléorésines d'épices, le Comité avait exprimé l'avis que l'utilisation du 1,2-dichloréthane comme solvant d'extraction devrait être déconseillée en raison du risque de toxicité et il avait recommandé qu'une étude globale soit entreprise sur l'utilisation des hydrocarbures chlorés comme solvants dans l'industrie alimentaire.

A la présente réunion, le Comité a examiné les résultats des études toxicologiques effectuées sur le 1,2-dichloréthane depuis la vingt-troisième réunion.

Le 1,2-dichloréthane est facilement absorbé à partir du tractus gastro-intestinal après ingestion et au niveau des poumons après inhalation. Lorsqu'il est absorbé par la voie gastro-intestinale, le 1,2-dichloréthane radiomarké montre une préférence pour le foie et les tissus adipeux, mais il est rapidement métabolisé et excrété sous forme de métabolites non volatils dans l'urine et de métabolites volatils dans l'air expiré. Dans des études menées sur des rats, 70 à 85% d'une dose administrée par voie orale sont apparus sous forme de métabolites dans l'urine au cours des quarante-huit heures suivantes, 10 à 20% ont été détectés dans l'air expiré, en partie sous forme de dioxyde de carbone, et de petites quantités ont été éliminées dans les fèces ou étaient encore présentes 48 heures plus tard dans l'organisme où elles s'étaient liées de façon irréversible à des macromolécules, principalement des protéines. Aux doses élevées, les voies métaboliques du 1,2-dichloréthane peuvent être saturées. Ce composé est plus facilement absorbé à partir du tractus gastro-intestinal lorsqu'il est administré en solution aqueuse que lorsqu'il est en solution huileuse.

Chez la ratte, le 1,2-dichloréthane peut traverser la barrière placentaire. Toutefois, aucun effet sur la reproduction ou tératogène n'a été observé après inhalation chez le rat et le lapin.

Le métabolisme du 1,2-dichloréthane peut emprunter deux voies différentes, l'une dépendant d'une oxydation dont le médiateur est le cytochrome *P*-450 microsomique et l'autre d'une conjugaison du glutathion par l'intermédiaire des glutathion *S*-transférases cytosoliques. Le métabolisme du 1,2-dichloréthane *in vitro* sous l'action des oxydases microsomiques à fonction mixte conduit à la formation de 2-chloracétaldéhyde et de 2-chloréthanol. Le 2-chloracétaldéhyde peut réagir avec des macromolécules cellulaires ou être métabolisé à son tour en

acide 2-chloracétique qui est excrété dans l'urine soit sans modification, soit sous forme de thioéther après conjugaison avec le glutathion. Bien que le mécanisme faisant appel aux oxydases microsomiques à fonction mixte donne *in vitro* des produits intermédiaires qui se lient aux macromolécules, ce mécanisme ne semble pas être le plus important dans la production de métabolites mutagènes chez *Salmonella typhimurium*. Par contre, il semble que la conjugaison du dichloréthane avec le glutathion conduise à la formation d'un composé mutagène, le 2-chloréthyl glutathion, et d'éthylène. Le 2-chloréthyl glutathion se lie de façon irréversible aux protéines, à l'ADN et à l'ARN pour former des conjugués du glutathion qui sont excrétés dans l'urine sous forme de thioéthers. Lorsque le métabolisme microsomique du 1,2-dichloréthane est inhibé, le métabolisme dépendant du glutathion prend de l'importance, ce qui se traduit par une toxicité et une cancérogénicité accrues.

Le 1,2-dichloréthane est plus toxique pour les rats lorsqu'il est administré par gavage sous forme de bolus que lorsque des doses équivalentes sont mélangées à l'eau de boisson. Dans des études à court terme chez le rat, les principaux tissus cibles ont été le foie, les reins, le système nerveux central et l'estomac antérieur. Les trois premiers correspondent aux sites touchés chez les humains exposés accidentellement à de fortes concentrations de 1,2-dichloréthane. Aucun effet n'a été observé avec des doses de 10 mg/kg de poids corporel administrées par voie orale à des rats 5 fois par semaine pendant 90 jours.

Des études à long terme ont montré que le 1,2-dichloréthane était cancérogène chez la souris et le rat lorsqu'il était administré par gavage, mélangé à de l'huile de maïs, à des doses de 50-300 mg/kg de poids corporel 5 fois par semaine. Chez des souris femelles, il a provoqué la formation d'adénocarcinomes mammaires et utérins et peut-être aussi des carcinomes épidermoïdes de l'estomac antérieur, tandis que des carcinomes hépatocellulaires se produisaient chez les souris mâles. Des adénomes pulmonaires et des lymphomes histiocytaires malins ont été induits chez des souris des deux sexes. Le 1,2-dichloréthane administré par inhalation ne s'est pas révélé cancérogène chez la souris.

Des doses moyennes pondérées en fonction du temps de 47 et 95 mg/kg de poids corporel par jour ont été administrées à des rats par gavage avec de l'huile de maïs. Seule la dose la plus élevée a provoqué une augmentation du nombre total de tumeurs chez les femelles. En outre, on a observé une augmentation du nombre d'adénocarcinomes des glandes mammaires et de fibroadénomes chez les femelles ainsi que du nombre de carcinomes épidermoïdes de l'estomac antérieur chez les mâles à la dose la plus élevée. Une augmentation de l'incidence des hémangiosarcomes a été constatée chez les animaux des deux sexes aux deux doses administrées, mais elle n'était statistiquement significative que pour les mâles. Lors d'une expérience d'inhalation, l'exposition à des concentrations de 5-150 mg/litre d'air pendant 78 semaines n'a pas entraîné d'augmentation significative de l'incidence des tumeurs chez les rats.

Le 1,2-dichloréthane s'est révélé faiblement mutagène chez *Salmonella typhimurium* TA1535 et TA100. La mutagénicité a été renforcée par l'addition de glutathion et semblait dépendre de la présence de glutathion S-transférases cytosoliques. Des effets mutagènes ont également été observés sur des champignons, sur des drosophiles et sur des cellules mammaliennes *in vitro*. Le 1,2-dichloréthane n'a pas induit de mutations à micro-noyaux ni de mutations dominantes létales chez la souris, mais le «spot test» pratiqué sur cet animal a mis en évidence un effet faiblement mutagène. Des altérations de l'ADN, caractérisées par une synthèse non programmée de ce dernier dans des cellules mammaliennes *in vitro* et un déroulement de l'ADN en condition alcaline dans un système *in vivo/in vitro*, ont été signalées.

Le Comité a conclu à la génotoxicité du 1,2-dichloréthane tant *in vivo* qu'*in vitro* et à sa cancérogénicité par voie orale chez la souris et le rat. Il n'a donc pas attribué de DJA à cette substance et a exprimé l'avis qu'elle ne devrait pas être utilisée dans les aliments.

Un additif à la monographie toxicologique a été préparé, mais aucune norme n'a été établie.

Dichlorométhane

Le Comité avait évalué le dichlorométhane lors de ses quatorzième, vingt-troisième et vingt-septième réunions (annexe 1, références 22, 50 et 62).

A sa vingt-septième réunion, il avait recommandé de limiter l'utilisation du dichlorométhane comme solvant d'extraction de façon à ce que les teneurs résiduelles dans les aliments soient aussi faibles que possible; en effet, les études effectuées sur des rats et des souris exposés toute leur vie durant à ce composé présentaient un certain nombre de faiblesses qui rendaient impossible une évaluation complète des risques de cancérogénicité.

A sa trente-cinquième réunion (annexe 1, référence 88), le Comité avait estimé, lors de l'examen des normes applicables aux oléorésines d'épices, que l'utilisation du dichlorométhane comme solvant d'extraction devrait être déconseillée pour des raisons toxicologiques et il avait recommandé que la question des hydrocarbures chlorés utilisés comme solvants dans l'industrie alimentaire fasse l'objet d'une étude globale.

A la présente réunion, le Comité a examiné les nouvelles données toxicologiques obtenues depuis sa vingt-septième réunion.

Le dichlorométhane est rapidement absorbé à partir du tractus gastro-intestinal d'où il gagne le sang, le foie, les poumons, les reins, les tissus adipeux et les tissus nerveux, tant chez l'homme que chez les animaux. L'absorption est plus rapide lorsque le produit est ingéré sous forme de solution aqueuse que lorsqu'il est en solution huileuse. Il est rapidement éliminé, principalement dans l'air expiré, sous sa forme initiale ou après avoir été métabolisé en dioxyde et monoxyde de carbone. La formation de ces métabolites est fonction de la dose; aux doses supérieures

à 100 mg/kg de poids corporel, une quantité proportionnellement plus élevée est éliminée sous forme non métabolisée. Le dichlorométhane ne s'accumule pas dans l'organisme.

Il traverse la barrière placentaire chez la ratte, mais aucun effet n'a été observé sur la reproduction, même à hautes doses.

Le dichlorométhane est dégradé en monoxyde de carbone et en dioxyde de carbone selon deux voies métaboliques dont l'une fait intervenir une oxydation par les oxydases à fonction mixte et l'autre les glutathion *S*-transférases. La principale voie métabolique pour les faibles concentrations de dichlorométhane semble être celle des oxydases à fonctions mixtes, tandis qu'aux concentrations plus élevées, cette voie est saturée, de sorte qu'un pourcentage plus important de dichlorométhane peut être métabolisé par le mécanisme dépendant du glutathion.

La métabolisation du dichlorométhane en monoxyde de carbone conduit à la formation de carboxyhémoglobine, responsable de l'état d'hypoxie que l'on observe fréquemment en cas d'empoisonnement accidentel.

Des doses uniques ou répétées de dichlorométhane ont provoqué une élévation des taux d'enzymes sériques, signe d'une toxicité rénale et surtout hépatique. Aucun effet indésirable n'a été observé dans une étude de 3 mois chez des rats auxquels du dichlorométhane avait été administré par voie orale à la dose d'environ 230 mg/kg de poids corporel par jour. De légères modifications hépatocellulaires ont été notées chez des rats qui avaient absorbé du dichlorométhane mélangé à l'eau de boisson à raison de 420-607 mg/kg de poids corporel par jour pendant 90 jours.

Le dichlorométhane à forte dose est neurotoxique. Cette neurotoxicité résulte à la fois d'un effet narcotique non spécifique direct sur le système nerveux central et d'un effet hypoxique, également non spécifique, induit par le monoxyde de carbone. Divers effets ont été observés sur le comportement des animaux d'expérience après inhalation de fortes concentrations de dichlorométhane, notamment une activité motrice accrue et une réduction de la capacité d'apprentissage.

Le dichlorométhane s'est révélé faiblement mutagène sur la souche TA 100 de *Salmonella typhimurium*, tandis que d'autres souches d'essai ont donné des résultats généralement négatifs. Si de faibles effets clastogènes ont été signalés dans des cultures de cellules mammaliennes *in vitro*, la plupart des essais visant à mettre en évidence des mutations ponctuelles ou des interactions avec l'ADN ont été négatifs, ce qui confirme les résultats d'études menées sur des rongeurs, au cours desquelles un traitement *in vivo* par le dichlorométhane n'a pas permis de détecter la formation d'adduits dichlorométhane-ADN. Lorsque des systèmes *in vivo* ont été utilisés, par exemple pour détecter une synthèse non programmée de l'ADN dans le foie, des échanges de chromatides sœurs ou des anomalies chromosomiques dans la moelle osseuse de souris, le dichlorométhane administré par voie orale n'a eu aucun effet. Par contre, l'inhalation de fortes doses a donné des résultats positifs dans un certain nombre d'études.

Dans une étude à long terme chez la souris, au cours de laquelle du dichlorométhane avait été mélangé à l'eau de boisson, il y a eu une légère augmentation liée à la dose des infiltrations graisseuses dans le foie des animaux des deux sexes ayant reçu la dose la plus élevée, soit 250 mg/kg de poids corporel par jour. Cet effet n'a pas été noté à la dose de 185 mg/kg de poids corporel par jour. L'augmentation légère, mais statistiquement significative et liée à la dose, du nombre total de carcinomes et d'adénomes hépatocellulaires qui a été observée chez les souris mâles reste comprise dans la fourchette des incidences observées chez les témoins dans des comparaisons historiques. Dans une autre étude à long terme menée sur des souris auxquelles du dichlorométhane avait été administré par gavage avec de l'huile d'olive à des doses quotidiennes atteignant 500 mg/kg de poids corporel, on n'a observé aucune cancérogénicité hépatique. Toutefois, ce traitement a provoqué une mortalité accrue et il a fallu mettre fin à l'expérience au bout de 64 semaines. Si l'on tient compte de la mortalité, il y a eu augmentation légère mais significative de l'incidence des tumeurs pulmonaires chez les mâles à la dose la plus élevée. Dans une étude similaire au cours de laquelle des rats avaient été gavés avec de l'huile d'olive contenant du dichlorométhane à des doses allant jusqu'à 500 mg/kg de poids corporel par jour, l'expérience a dû également être interrompue au bout de 64 semaines en raison d'une mortalité excessive. Cette étude n'a révélé aucune augmentation statistiquement significative de l'incidence des tumeurs.

Après administration de fortes doses de dichlorométhane par inhalation à des souris toute leur vie durant, on a constaté une incidence accrue des tumeurs pulmonaires (adénomes et carcinomes des alvéoles et des bronchioles) et des tumeurs hépatiques (adénomes et carcinomes hépatocellulaires). Dans 3 études analogues effectuées chez des rats avec des concentrations égales ou supérieures à 500 mg/litre, on a observé une incidence accrue des tumeurs bénignes des glandes mammaires (adénomes, fibromes et fibroadénomes) chez les femelles. Dans une de ces études, on a également constaté la présence d'adénocarcinomes ainsi qu'une tendance à l'augmentation de l'incidence des tumeurs bénignes dans la région des glandes mammaires chez les mâles.

De nouvelles études à long terme sur la cancérogénicité du dichlorométhane administré par voie orale à des souris et à des rats ont été négatives ou ont donné des résultats non concluants en raison de la mort prématurée des animaux. En ce qui concerne l'administration de dichlorométhane par inhalation, les études effectuées sur des souris et des rats mettent en évidence l'effet cancérogène sur le foie et les poumons des souris et sur les glandes mammaires des rats aux doses élevées.

Un modèle pharmacocinétique établi sur une base physiologique et fournissant des données quantitatives sur les vitesses de métabolisation et les concentrations de dichlorométhane dans différents organes a été appliqué aux doses utilisées dans les études à long terme mentionnées ci-dessus. Il a été calculé que les concentrations de métabolites produits

par la voie du glutathion dans le foie et les poumons des souris ayant absorbé du dichlorométhane mélangé à l'eau de boisson étaient inférieures de plusieurs ordres de grandeur à celles observées chez les souris qui avaient inhalé la substance. En outre, le modèle prédisait que la concentration de ces métabolites dans le foie et les poumons des animaux traités par inhalation serait nettement plus faible pour les rats que pour les souris. Cela pourrait expliquer les résultats différents obtenus dans les études de cancérogénicité selon la voie d'administration utilisée.

Des études épidémiologiques n'ont mis en évidence aucun effet cancérogène du dichlorométhane à la suite d'une exposition professionnelle. Toutefois, le Comité a fait observer que la possibilité de détecter une augmentation du risque grâce à ces études était limitée.

Compte tenu des données disponibles, le Comité a conclu que l'utilisation du dichlorométhane comme solvant d'extraction dans l'industrie alimentaire devrait être limitée à la production d'oléorésines d'épices, de thé et de café décaféinés et d'additifs alimentaires pour lesquels les normes déjà établies par le Comité prévoient des limites de résidus de dichlorométhane. Le Comité a été informé que le dichlorométhane peut contenir des stabilisants et il a estimé que les seuls qui pouvaient être utilisés dans le dichlorométhane de qualité alimentaire devaient être toxicologiquement acceptables et donc ne pas être susceptibles d'entraîner la présence de résidus importants du point de vue toxicologique.

Un additif à la monographie toxicologique a été préparé. Les normes existantes ont été révisées, mais le qualificatif «indicatives» a été maintenu.

Ether monoéthylique de diéthylèneglycol

Cette substance avait déjà été examinée à la vingtième réunion du Comité (annexe 1, référence 41), mais aucune DJA ne lui avait été attribuée en raison du manque de données toxicologiques. Le Comité avait noté en particulier l'absence d'études sur le métabolisme, la reproduction et la tératogénicité et il avait estimé que les études de cancérogénicité ne répondaient pas aux normes actuelles. A la présente réunion, il a examiné de nouvelles données sur le métabolisme et l'excrétion chez l'homme, ainsi que des études sur la reproduction et la tératogénicité chez la souris et le rat, ainsi qu'un certain nombre d'études de génotoxicité qui se sont généralement révélées négatives. Il était également au courant de l'existence d'autres études portant sur l'activité pharmacologique et le pouvoir irritant de cette substance.

Le Comité a été informé que l'utilisation de l'éther monoéthylique de diéthylèneglycol comme solvant servant de support à des aromatisants pouvait entraîner la présence de résidus à des concentrations atteignant 1000 mg/kg d'aliments prêts à consommer, mais il ne disposait d'aucune donnée sur l'apport journalier potentiel. Dans ces circonstances, les principes précédemment établis pour les substances présentes en petites quantités dans les aliments (annexe 1, référence 76) n'étaient pas applicables. Si les études effectuées sur le métabolisme, la reproduction et

la tératogénicité, ainsi que sur la génotoxicité répondaient à certains des critères établis par le Comité, les informations concernant la toxicité chronique et la cancérogénicité étaient encore insuffisantes. Compte tenu du risque apparent d'exposition à des concentrations relativement élevées et du manque de données à cet égard, le Comité a été dans l'impossibilité de fixer une DJA.

Pour pouvoir réévaluer l'éther monoéthylique de diéthylèneglycol, le Comité a besoin:

- a) soit de données adéquates indiquant que les quantités absorbées par l'homme sont suffisamment faibles pour que les principes applicables aux substances présentes en petites quantités dans les aliments soient également valables dans ce cas;
- b) soit des résultats d'une étude satisfaisante de cancérogénicité/toxicité chronique chez le rat et la souris.

Le Comité a estimé que, compte tenu des données examinées à la présente réunion, l'étude de 6 mois chez le porc demandée à la vingtième réunion ne s'imposait plus pour la réévaluation de cette substance.

Une monographie toxicologique a été préparée. Les normes indicatives existantes ont été révisées et le Comité est convenu de supprimer le qualificatif «indicatives».

3.1.5 **Epaississants**

Acide alginique et ses sels d'ammonium, de calcium, de potassium et de sodium

Ces substances ont été évaluées lors des septième et dix-septième réunions du Comité (annexe 1, références 7 et 32). A la dix-septième réunion, une DJA de 0-50 mg/kg de poids corporel a été établie. Depuis lors, d'autres données ont été produites et le Comité les a examinées à la présente réunion.

Des solutions d'alginate de différentes viscosités sont utilisées comme modificateurs de texture dans diverses applications alimentaires et industrielles.

Trois études d'alimentation à long terme de portée limitée, l'une effectuée sur des souris et les deux autres sur des rats, n'ont révélé aucun effet cancérogène attribuable aux alginates. Des études de génotoxicité n'ont mis en évidence aucune activité génotoxique, que ce soit *in vitro* ou *in vivo*. Aucun effet n'a été observé sur la reproduction des rats, mais l'étude entreprise à cette fin était de conception sommaire. Une étude à long terme chez des souris auxquelles on avait administré une dose unique de 25% d'alginate de sodium dans la nourriture a montré que cette substance avait un effet certain (selles molles, distension du caecum, ralentissement de la croissance et dépôts de calcium dans le bassin des reins).

Dans une étude de 90 jours chez le rat, l'addition de 15% d'alginate de sodium à la nourriture a provoqué une distension et une hypertrophie du

caecum, un aspect papillomateux de la vessie et des dépôts de calcium dans le bassin des reins et/ou dans les papilles rénales. Un léger ralentissement de la croissance a été observé dans une seule étude à court terme chez le rat, à la dose de 10%, mais cet effet n'était pas spécifique et s'est également manifesté avec d'autres substances peu absorbées. Des études récentes ont mis en évidence un léger effet sur l'absorption d'un certain nombre de minéraux.

Le Comité a rappelé que des substances faiblement absorbées (celluloses modifiées, polyols, gommes, amidons modifiés) ont des effets analogues, qui ont été analysés au paragraphe 2.2.3 du rapport de la trente-cinquième réunion (annexe 1, référence 58); une DJA «non spécifiée» est généralement attribuée à ce type de substance. En conséquence, le Comité a attribué une DJA «non spécifiée» à l'acide alginique et à ses sels d'ammonium, de calcium, de potassium et de sodium, mais il a souligné (comme il l'avait fait pour d'autres produits) que des doses élevées peuvent avoir un effet laxatif.

L'alginate de propylèneglycol avait été évalué à la dix-septième réunion du Comité (annexe 1, référence 32) qui lui avait attribué une DJA de 0-25 mg/kg de poids corporel. Il n'a pas été réévalué à la présente réunion.

Une monographie toxicologique a été préparée.

Les normes existantes pour l'acide alginique et ses sels d'ammonium, de calcium, de potassium et de sodium ont été révisées. Le Comité a également saisi l'occasion de réviser les normes existantes concernant l'alginate de propylèneglycol et les a qualifiées d'«indicatives».

Algues marines (Eucheuma) traitées

A sa trentième réunion (annexe 1, référence 73), le Comité était appelé à évaluer la carragénine semi-raffinée, désignée sous le nom d'«algues marines (*Eucheuma*) traitées» qui décrit la véritable nature de ce produit. Tout en reconnaissant que des algues ayant subi un traitement sommaire sont utilisées comme aliments dans certaines parties du monde, le Comité n'avait pu évaluer les algues traitées appartenant au genre *Eucheuma* et leur attribuer une DJA, car elles ne satisfaisaient pas aux normes applicables à la carragénine, pour laquelle il existe des données toxicologiques et à laquelle une DJA «non spécifiée» avait été attribuée à la vingt-huitième réunion (annexe 1, référence 66). Aucune donnée toxicologique sur les algues traitées du genre *Eucheuma* n'avait été présentée au Comité à la trentième réunion.

Aucune nouvelle étude toxicologique n'a été signalée depuis la précédente évaluation. Le Comité n'a pu qu'examiner les données relatives au traitement et à la composition de ces algues qui lui ont été fournies depuis lors. Ces données montrent que le produit traité ne peut être considéré comme un aliment.

La composition des algues *Eucheuma* traitées diffère aussi nettement de celle de la carragénine en ce qui concerne la teneur en substances

insolubles dans les acides, constituées de cellulose, de protéines et de lipides dérivés de la paroi cellulaire. La nature précise et la signification toxicologique de ces différences de composition sont mal connues, de sorte que les données ayant servi à évaluer la carragénine ne pouvaient être utilisées par le Comité comme seule base de la présente évaluation.

En l'absence de données toxicologiques pertinentes, l'utilisation des algues *Eucheuma* traitées dans les aliments ne pouvait être évaluée. Le Comité a été informé qu'une étude de 90 jours devait être entreprise chez des rats, étude qui pourrait être utile pour l'évaluation future de ces algues.

Des normes indicatives avaient été élaborées à la trentième réunion du Comité (annexe 1, référence 73) pour faciliter l'identification des substances qui devaient faire l'objet de futures études toxicologiques. Ces normes ne décrivent pas suffisamment bien le produit actuel et ne répondent plus à leur but initial. Le Comité a donc décidé de les réviser, mais de maintenir le qualificatif «indicatives», étant entendu que de nouvelles normes seraient établies ultérieurement si cela s'avérait nécessaire à la lumière des données toxicologiques. Lors de la révision des normes, le Comité s'est intéressé au nom de la substance. Etant donné que les normes révisées répondent au même but que les normes initiales, qui est de décrire la substance à utiliser dans les études toxicologiques, l'appellation «algues marines (*Eucheuma*) traitées» a été maintenue.

Si de nouvelles normes sont préparées pour décrire la substance soumise aux essais toxicologiques, le Comité se penchera à nouveau sur la question du nom. Le fabricant désigne actuellement son produit sous le nom de «carragénine raffinée par un procédé différent». Le nom retenu devra satisfaire aux critères de la section 2.3.4 (Principes directeurs pour le choix des titres de monographies normatives) du trente-troisième rapport du Comité (annexe 1, référence 83).

Aucune monographie toxicologique n'a été préparée.

3.1.6 **Cires**

Cire d'abeille

La cire d'abeille n'avait encore jamais été évaluée par le Comité. Les seules données en sa possession indiquaient que la DL50 (dose létale médiane) chez le rat était supérieure à 5 g/kg de poids corporel par jour et que la cire d'abeille n'était pas mutagène dans les systèmes microbiens *in vivo*.

Le Comité a conclu que cette substance pouvait être considérée comme un produit alimentaire. Bien qu'il soit impossible de procéder à une évaluation selon la méthode classique, l'utilisation de la cire d'abeille jaune naturelle a une longue histoire et l'absence d'effets secondaires apparents permet d'affirmer avec une certaine assurance que ses utilisations actuelles (agent de démoulage et de glaçage en pâtisserie, agent de glaçage des fruits frais et congelés, agent de glaçage en confiserie, support pour aromatisants et constituant de bases pour chewing-gum) ne pose pas de problèmes toxicologiques.

Le traitement nécessaire à l'obtention de la cire d'abeille blanche décolorée ne devrait pas infirmer cette conclusion car les normes limitent la quantité de peroxyde présente.

Le Comité a noté que la cire d'abeille pouvait être potentiellement allergisante et que sa présence dans les aliments devrait être portée à la connaissance des consommateurs.

Il a également rappelé que des substances toxiques pouvaient être présentes dans le miel dans certaines parties du monde et que ces substances pourraient aussi se retrouver dans la cire d'abeille.

Une monographie toxicologique et de nouvelles normes ont été préparées.

Cire de candelilla

La cire de candelilla n'avait encore jamais été évaluée par le Comité qui a examiné un certain nombre d'études anciennes effectuées chez la souris, le rat et le chien. Une étude de six mois chez le chien et une étude de deux ans chez le rat, dans lesquelles la cire avait été mélangée aux aliments à des doses équivalant au maximum à 600 et 750 mg/kg de poids corporel par jour respectivement, n'ont révélé aucune toxicité liée à la présence de cette substance. Ces études ont été jugées d'une importance fondamentale pour l'évaluation toxicologique. En outre, des tests de mutagénicité pratiqués sur des systèmes microbiens ont été négatifs.

Le Comité a estimé que les carences notées dans les différentes études, notamment si on les examine à la lumière des critères actuels, étaient compensées dans une certaine mesure par l'absence constante d'effets secondaires. Il a conclu que les utilisations actuelles de la cire de candelilla (agent de glaçage, constituant des bases pour chewing-gum, agent de finition superficielle et support pour aromatisants) ne posaient pas de problèmes toxicologiques.

Une monographie toxicologique et de nouvelles spécifications ont été préparées.

Cire de carnauba

La cire de carnauba n'avait encore jamais été évaluée par le Comité.

Des études à court terme menées sur des rats dont la nourriture contenait 10% de cire de carnauba n'ont révélé aucun effet toxique significatif lié à la présence de cette substance. Une étude de 28 mois n'a mis en évidence aucun effet toxique lié à la substance chez des chiens beagle dont la nourriture contenait 0,1%, 0,3% ou 1% de cire de carnauba.

Aucun effet indésirable n'a été observé sur les foetus dans une étude de tératogénicité effectuée sur des rattes dont la nourriture, pendant la durée de la gestation, contenait 0,1%, 0,3% ou 1% de cire de carnauba.

Une étude de reproduction, combinée à une étude de toxicité par voie orale d'une durée de 13 semaines sur les animaux de la génération F1, a été menée sur des rats Wistar. Au cours des deux phases de l'étude, les

animaux (les parents et leur descendance) ont été nourris avec des aliments additionnés de 0,1%, 0,3% ou 1% de cire de carnauba. Aucun effet indésirable n'a été observé en relation avec la consommation de cire, même à la dose la plus élevée (équivalente à 700 mg/kg de poids corporel pour les femelles).

Si la plupart des résultats d'études de mutagénicité ont été négatifs, on a néanmoins observé quelques réactions positives avec les souches TA1537 et TA1538 de *S. typhimurium* dans des conditions d'activation métabolique.

Le Comité a attribué une DJA de 0-7 mg/kg de poids corporel à la cire de carnauba.

Une monographie toxicologique et de nouvelles normes ont été préparées.

Cire microcristalline et paraffine solide

Les dérivés paraffiniques de qualité alimentaire obtenus à partir du pétrole ont été évalués pour la première fois à la trentième réunion du Comité (annexe 1, référence 73). Le Comité avait alors été informé que des données de toxicité étaient disponibles pour certaines cires minérales, notamment les résultats d'études d'alimentation à long terme chez le rat, mais il avait observé que ces études avaient été effectuées sur des cires commercialisées dans les années 60. Comme il n'était pas certain que les cires ayant fait l'objet de ces études à long terme étaient équivalentes à celles qui sont produites actuellement, que ce soit par les méthodes classiques ou par des procédés nouveaux, le Comité n'avait pas établi de DJA.

À sa trente-troisième réunion (annexe 1, référence 83), le Comité avait renouvelé sa demande de renseignements sur la composition chimique de la paraffine solide et sur sa conformité aux normes établies pour ce produit. Il avait décidé que de nouvelles normes devaient être établies pour les nouvelles formulations de paraffine solide et que des études de toxicité à long terme, de mutagénicité et de reproduction/tératogénicité devaient être menées à bien (annexe 1, référence 83).

À la présente réunion, le Comité a conclu que les cires minérales testées au cours des études antérieures contenaient une gamme de substances plus larges que celles actuellement en usage; deux normes ont été préparées pour les dérivés paraffiniques de qualité alimentaire obtenus à partir du pétrole (paraffine solide et cire microcristalline; voir le dernier paragraphe de la présente section). Etant donné que ces normes limitent le nombre de dérivés paraffiniques qui peuvent être utilisés dans l'industrie alimentaire comparativement à ceux qui avaient fait l'objet des études précédentes, le Comité a conclu que les études de toxicité à long terme déjà effectuées pouvaient servir à évaluer l'innocuité des produits actuellement en usage. Il n'est donc pas nécessaire d'entreprendre de nouvelles études de toxicité à long terme et de mutagénicité sur la paraffine solide et la cire microcristalline.

Les résultats d'épreuves d'extraction et de migration effectuées sur des dérivés paraffiniques ou sur des produits qui en sont recouverts montrent que les quantités consommées avec les aliments ne sont pas absorbées ou métabolisées de façon significative.

Cinq groupes de 50 rats Sprague-Dawley des deux sexes âgés de 6 à 8 semaines ont été nourris pendant deux ans avec des aliments auxquels avaient été incorporés par broyage 10% de dérivés paraffiniques (5 échantillons de vaseline). D'autre part, 157 femelles et 140 mâles ont servi de témoins. Les produits choisis avaient une teneur en hydrocarbures aromatiques polycycliques représentative des produits commercialisés (0-0,64 mg/kg). Les rats ont été observés et pesés toutes les deux semaines jusqu'à leur mort naturelle ou jusqu'à la fin de l'étude et toutes les lésions importantes ont été enregistrées. Les rats survivants à la fin de l'étude ont été sacrifiés; tous les animaux ont été autopsiés et tous les tissus anormaux ont été soumis à un examen histologique. Les taux de survie et le poids moyen des animaux traités ne différaient pas de façon significative de ceux des témoins, et l'incidence des tumeurs observées chez les premiers a toujours été voisine de l'incidence des mêmes tumeurs chez les témoins. Aucun autre effet toxique associé à la consommation de dérivé paraffinique n'a été identifié lors des examens histologiques. En particulier, les effets constatés avec des huiles minérales lors d'études récentes de 90 jours chez des rats (dépôts dans le système réticulo-endothélial et granulomes hépatiques) n'ont pas été observés avec les paraffines sur ces mêmes animaux.

Une série d'études d'alimentation de 180 jours a été effectuée chez des rats sur une période d'environ 15 ans (à partir de 1955) avec des bases pour chewing-gum contenant de 2 à 57% de cire minérale, ce qui correspondait théoriquement à une quantité de 0,16% à 4,75% dans la nourriture. Les comptes rendus de ces études fournissent des informations sur les poids corporel, la consommation de nourriture, la composition de l'urine et les modifications pathologiques et histopathologiques macroscopiques. Aucun effet lié à la substance administrée n'a été observé ni dans l'ensemble des études considérées globalement, ni dans celles où la base pour chewing-gum contenait un pourcentage élevé de cire minérale.

Aucune cancérogénicité ou toxicité locale ou systémique n'a été observée avec cinq cires minérales chez des souris et des lapins dont la peau avait été badigeonnée avec ces substances. Toutefois, l'implantation de disques de cire, mais non de cire broyée, a été associée à l'apparition de fibrosarcomes au point d'implantation chez des rats.

Des études de toxicité à long terme ayant montré que la paraffine et les cires microcristallines sont non toxiques et non cancérogènes, le Comité a attribué une DJA de groupe «non spécifiée» à ces substances pour les usages indiqués dans les normes (base pour chewing-gum, enrobage protecteur, produit antimousse et agent de finition superficielle).

Le Comité a été informé qu'une étude de 90 jours était en cours sur des cires minérales obtenues par des méthodes traditionnelles ou par des procédés nouveaux, et il a demandé que les résultats lui soient communiqués dès qu'ils seraient disponibles.

Une monographie toxicologique a été préparée.

Le Comité a examiné les normes indicatives actuelles concernant la paraffine solide à la lumière des informations dont il disposait. Il a reconnu que le terme «paraffine solide» ne convenait pas pour désigner l'ensemble des dérivés paraffiniques du pétrole qui comprennent, outre la paraffine solide, la «paraffine intermédiaire» et la «cire microcristalline». Il a noté aussi qu'il existait des différences notables entre les propriétés chimiques et physiques de la cire microcristalline et celles des autres dérivés paraffiniques du pétrole. Le Comité a donc décidé de préparer des normes distinctes pour la paraffine solide (applicables également à la paraffine intermédiaire) et pour la cire microcristalline.

Shellac

Le shellac n'avait encore jamais été évalué par le Comité. Il est employé depuis fort longtemps pour l'enrobage des aliments et cette utilisation n'a jamais entraîné d'effets indésirables.

Des essais sur des micro-organismes ont montré que le shellac n'était pas mutagène. Dans une étude de 90 jours, des rattes nourries avec des aliments contenant 2% de shellac ont présenté une distension du caecum et de la région proximale du colon. La consommation de shellac ne s'est accompagnée d'aucune modification histopathologique, bien que l'arrêt de la croissance des animaux traités et des témoins au cours de la dernière partie de l'étude ait rendu difficile l'interprétation des résultats.

Une étude récente de 90 jours (comportant une phase d'exposition *in utero*) n'a mis en évidence aucun effet pathologique ou toxique lié au traitement chez les rats des générations F₀ ou F₁ dont la nourriture contenait jusqu'à 1% de shellac (soit l'équivalent de 660 mg/kg de poids corporel par jour pour les femelles).

Le Comité a conclu que les utilisations actuelles du shellac (agent d'enrobage, de glaçage et de finition superficielle, appliqué uniquement à la surface des aliments) ne posaient pas de problèmes toxicologiques.

Une monographie toxicologique et de nouvelles normes indicatives ont été préparées.

3.1.7 Substances diverses

Curcumine

Le curcuma et la curcumine (le principe colorant essentiel du curcuma) avaient été examinés lors des treizième, dix-huitième, vingt-deuxième, vingt-quatrième, vingt-sixième, trentième et trente-cinquième réunions du Comité (annexe 1, références 19, 35, 47, 53, 59, 73 et 88).

A sa dix-huitième réunion, le Comité avait établi une DJA temporaire de 0-0,1 mg/kg de poids corporel pour la curcumine, compte tenu de la DJA du curcuma, en admettant une teneur moyenne de 3% de curcumine dans le curcuma (annexe 1, référence 35). La DJA temporaire de la curcumine a été prorogée lors des vingt-deuxième, vingt-quatrième, vingt-sixième et trentième réunions après évaluation de nouvelles données (annexe 1, références 47, 53, 59 et 73).

A sa trentième réunion, le Comité avait conclu que le curcuma était souvent considéré comme un aliment plutôt que comme un additif alimentaire et qu'il n'y avait donc pas lieu de lui attribuer une DJA.

A la trente-cinquième réunion, il a examiné séparément la curcumine et l'oléorésine de curcuma et il a prorogé la DJA de la curcumine jusqu'en 1992 en attendant les résultats des études de cancérogénicité à long terme demandées lors de la vingt-sixième réunion. Il avait alors été informé que des études de cancérogénicité, y compris les phases d'évaluation de la fécondité, étaient en cours sur des rongeurs ayant reçu de l'oléorésine de curcuma à forte teneur en curcuminoïdes. Les résultats de ces études à long terme ne lui ont pas encore été soumis.

A l'origine, des études à long terme sur la curcumine avaient été demandées parce que les données examinées lors des vingt-deuxième et vingt-sixième réunions montraient que des extraits de curcuma avaient provoqué des anomalies chromosomiques *in vitro* dans des cellules mammaliennes et végétales et inhibé la fécondité chez les rats. A la présente réunion, le Comité a été informé que les résultats des études de cancérogénicité de l'oléorésine de curcuma seraient disponibles vers la fin de 1992, mais que ces études ne fourniraient aucun renseignement en ce qui concerne les effets de la curcumine sur la reproduction ou sa tératogénicité. La quantité de curcumine présente dans les substances à l'essai n'a pas été indiquée au Comité.

La DJA temporaire de 0-0,1 mg/kg de poids corporel précédemment attribuée à la curcumine a été prorogée. Le Comité a demandé que les résultats des études de cancérogénicité de l'oléorésine de curcuma chez la souris et le rat (qui sont maintenant terminées) et ceux d'une étude de reproduction/tératogénicité de la curcumine lui soient soumis pour évaluation d'ici 1995.

Aucune monographie toxicologique n'a été préparée. Les normes existantes ont été révisées.

Furfural

Le furfural n'avait encore jamais été évalué par le Comité.

Le furfural est naturellement présent dans un grand nombre d'aliments ou se forme lors des opérations de transformation ou au cours de leur préparation domestique. Sa présence dans les aliments peut aussi être le résultat de son utilisation comme solvant d'extraction ou comme constituant de préparations aromatisantes. On estime que la quantité

ingérée en raison de son utilisation comme additif alimentaire ou comme auxiliaire de fabrication ne représente pas plus de 0,5 à 1% de la quantité totale provenant des autres sources alimentaires.

Le Comité a examiné des données concernant l'absorption, le métabolisme, la toxicité aiguë et chronique, la génotoxicité et la cancérogénicité du furfural.

Toutes les formes d'exposition entraînent une absorption du furfural. Celui-ci est métabolisé par oxydation en acide furoïque, qui se conjugue ensuite avec la glycine. Sa demi-vie chez l'homme est de 2,0 à 2,5 heures.

Chez le rat et la souris, sa toxicité s'exerce principalement sur le foie. Dans des études à court terme, on a observé une hypertrophie du foie à des doses ≥ 90 mg/kg de poids corporel chez les rats et de 75 à 300 mg/kg de poids corporel chez la souris. Des doses plus élevées ont provoqué une nécrose centrilobulaire et une cholangiofibrose.

Dans une étude de deux ans, l'administration par gavage de doses de 0, 50, 100 ou 175 mg/kg de poids corporel par jour à des souris B6C3F1 et de 0, 30 ou 60 mg/kg de poids corporel par jour à des rats F344/N a provoqué une augmentation statistiquement significative de l'incidence des adénomes et carcinomes hépatocellulaires chez les souris mâles (34-64% contre 32% pour les témoins), des adénomes hépatocellulaires chez les souris femelles (6-16% contre 2% pour les témoins) et des dysplasies des canaux biliaires (4%) accompagnées de cholangiocarcinomes (4%) chez les rats mâles à la dose la plus élevée (contre une incidence nulle chez les témoins et une incidence de 3 sur 2145 (0,14%) chez les témoins historiques pour les cholangiocarcinomes). Si le furfural a donné des résultats généralement négatifs dans des essais de mutagénicité bactérienne, il s'est révélé positif dans d'autres épreuves de génotoxicité. Chez les souris traitées avec cette substance, le tableau des manifestations oncogènes des tumeurs du foie était différent de celui des tumeurs spontanées du foie observées chez les témoins.

Tout en sachant que des concentrations relativement élevées de furfural sont présentes dans certains aliments préparés et consommés dans des conditions normales, le Comité a estimé qu'il ne pouvait attribuer de DJA à cette substance en raison de ses effets génotoxiques et cancérogènes. Il a estimé que son emploi comme aromatisant ne pouvait se justifier et que son utilisation comme solvant devrait être limitée aux cas où aucune autre solution n'était possible, par exemple pour le raffinage des huiles alimentaires par extraction de constituants non saturés. La concentration de résidus dans les aliments devrait être limitée aux valeurs les plus faibles qu'il soit techniquement possible d'obtenir.

Une monographie toxicologique a été préparée.

Les normes existantes ont été révisées et qualifiées d'«indicatives» en attendant de disposer de plus d'informations sur l'utilisation de cette substance comme solvant d'extraction.

Bromate de potassium

Le bromate de potassium est utilisé pour le traitement de la farine de boulangerie, mais aussi de l'orge de brasserie.

Le bromate de potassium utilisé pour le traitement des farines avait été évalué aux septième, vingt-septième et trente-troisième réunions du Comité (annexe 1, références 7, 62 et 83), qui avaient alors réaffirmé le principe général selon lequel les aliments prêts à consommer ne devraient pas contenir de bromate et que l'emploi du bromate de potassium ne pouvait être autorisé que pour cette seule application. A sa trente-cinquième réunion, le Comité a réduit la dose acceptable pour le traitement des farines de panification à 60 mg/kg, compte tenu du fait que : a) les quantités de bromure résultant d'un traitement des farines par le bromate de potassium à des concentrations ≤ 60 mg/kg ne présentaient pas de danger du point de vue toxicologique; et b) l'analyse des résidus montrait que lorsque la concentration de bromate ne dépassait pas 62,5 mg/kg de farine, aucun résidu de bromate ne pouvait être détecté dans le pain fabriqué à partir de cette farine. En raison du manque de données sur les résidus, aucun niveau acceptable de traitement n'avait pu être établi pour des denrées alimentaires autres que la farine destinée à la panification ou à la pâtisserie.

Depuis lors, aucune donnée toxicologique nouvelle n'a été présentée. Des études récentes de toxicité/cancérogénicité à long terme du bromate de potassium ont révélé la présence de tumeurs des cellules rénales, de mésothéliomes péritonéaux et de tumeurs des cellules folliculaires de la thyroïde chez le rat, ainsi qu'une légère augmentation de l'incidence des tumeurs de cellules rénales chez le hamster. Ces observations et les résultats obtenus dans des études de mutagénicité *in vivo* et *in vitro* ont conduit à considérer le bromate de potassium comme un cancérogène génotoxique. Des méthodes d'analyse plus sensibles ont également démontré que la présence de bromate peut être détectée dans le pain même lorsqu'il est utilisé pour le traitement de la farine à des doses considérées comme acceptables.

Compte tenu des nouvelles données relatives à l'innocuité du bromate de potassium et à la présence de résidus dans le pain, le Comité a conclu que cette substance ne convenait pas au traitement des farines. Il a donc supprimé la tolérance accordée antérieurement à cette fin. Des solutions de remplacement existent, qui sont connues du Comité. Celui-ci n'a pu se prononcer sur l'utilisation du bromate de potassium dans l'industrie de la brasserie en raison du manque de données sur les résidus présents dans la bière.

Un additif à la monographie toxicologique a été préparé. Les normes existantes ont subi une révision consistant à supprimer l'utilisation du bromate de potassium comme agent de traitement des farines et ont été qualifiées d'«indicatives». Des informations ont été demandées sur les autres utilisations du bromate de potassium.

3.2 Produits toxiques naturellement présents dans les aliments

3.2.1 Glucosides cyanogènes

Les glucosides cyanogènes, qui se rencontrent dans au moins 2000 espèces végétales, n'avaient encore jamais été évaluées par le Comité. Environ 25 d'entre eux sont connus, dont certains sont présents dans les parties comestibles de plantes consommées par l'homme ou l'animal, comme l'amygdaline dans les amandes, la dhurrine dans le sorgho, la linamarine et la lotaustraline dans le manioc et les haricots de Lima, la prunasine dans les fruits à noyau et la taxiphylline dans les tiges de bambou. Bien qu'il existe des différences considérables de biodisponibilité d'un glucoside cyanogène à l'autre, ceux qui sont absorbés tels quels à partir de l'intestin ne sont pas transformés en cyanure d'hydrogène par les enzymes des mammifères.

La toxicité potentielle d'une plante cyanogène dépend principalement de sa capacité à produire du cyanure d'hydrogène en quantité toxique pour l'animal ou pour l'homme. La libération de cyanure d'hydrogène peut résulter soit d'une macération du tissu végétal après la récolte ce qui active la β -glucosidase intracellulaire qui à son tour hydrolyse le glucoside soit de l'hydrolyse du glucoside par la β -glucosidase produite par la microflore de l'intestin. Le niveau d'activité de la β -glucosidase dans l'intestin dépend du pH et de la composition de la flore bactérienne. La teneur en glucoside cyanogène d'un aliment, lorsqu'elle est connue, est généralement exprimée en indiquant la quantité de cyanure libérée par hydrolyse acide; la concentration exacte des glucosides eux-mêmes est très rarement indiquée.

Le cyanure d'hydrogène absorbé à partir de l'intestin peut être détoxifié par conversion métabolique en thiocyanate; ce phénomène dépend de la présence de facteurs nutritionnels, comme les acides aminés soufrés et la vitamine B12. Une toxicité aiguë se manifeste lorsque le taux d'absorption du cyanure d'hydrogène dépasse la capacité de détoxification métabolique de l'organisme. Les risques potentiels résultant d'une exposition chronique ne sont pas parfaitement connus.

Les comptes rendus d'études toxicologiques manquent de précision sur les quantités de glucosides cyanogènes ingérées ou sur les quantités de cyanure d'hydrogène susceptibles d'être libérées. Aucune étude de toxicité à long terme ou de cancérogénicité n'a été soumise au Comité. Toutefois, les études de génotoxicité *in vitro* et *in vivo* ont été négatives. Les effets négatifs sur la reproduction et les effets tératogènes attribuables à la linamarine (manioc) et au cyanure d'hydrogène n'ont été observés qu'à des doses qui sont également toxiques pour la mère.

Les effets toxiques des cyanures sur la thyroïde (par l'intermédiaire de leur métabolite, le thiocyanate) dépendent d'une éventuelle carence en iode de l'animal d'expérience, comme l'indique le vingt-cinquième rapport du Comité (annexe 1, référence 56).

A la lumière des observations épidémiologiques, l'exposition chronique aux glucosides cyanogènes a été associée à diverses maladies telles que la paraparésie spastique, la neuropathie ataxique tropicale et le goitre. Toutefois, l'existence de carences nutritionnelles complique l'interprétation de ces observations et une relation de cause à effet n'a pas été établie de façon certaine.

Les consommateurs traditionnels d'aliments contenant des glucosides cyanogènes savent généralement comment les apprêter pour les rendre sans danger. Toutefois, certains produits sont vendus dans le commerce et sont consommés par des personnes qui ne connaissent pas nécessairement ces méthodes de préparation. Le Comité a donc recommandé que des directives soient élaborées en vue d'offrir des méthodes d'analyse fiables et sensibles pour déterminer les quantités de cyanure d'hydrogène susceptibles d'être libérées par les glucosides cyanogènes de ces aliments, et garantir ainsi que les quantités présentes dans les produits prêts à être consommés sont sans danger.

En raison du manque de données toxicologiques et épidémiologiques quantitatives, le Comité n'a pu établir une dose sans danger de glucosides cyanogènes. Toutefois, il a conclu qu'une quantité de 10 mg/kg de cyanure d'hydrogène, déterminée selon la norme Codex pour la farine comestible de manioc (5), n'entraîne pas de toxicité aiguë.

Une monographie toxicologique a été préparée.

3.2.2 ***Solanine et chaconine***

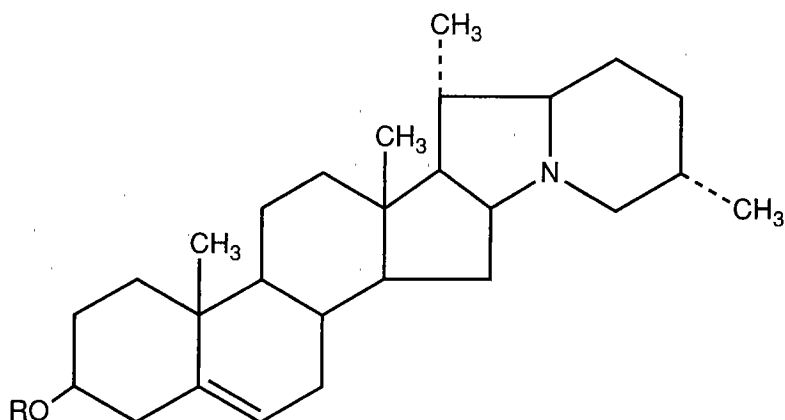
Un certain nombre de glucoalcaloïdes sont présents dans des plantes de la famille des solanacées, comme les pommes de terre et les tomates. Le Comité était invité à évaluer la solanine, un des principaux glucoalcaloïdes de la pomme de terre.

La pomme de terre est normalement la principale source d' α -solanine, et comme elle contient également un autre glucoalcaloïde qui lui est étroitement apparenté, l' α -chaconine, le Comité a décidé d'évaluer ces deux substances simultanément. L' α -solanine et l' α -chaconine présentent la même structure de base en ce qui concerne la partie alcaloïde de la molécule et ne diffèrent que par la structure de l'hydrate de carbone de la chaîne latérale (Fig. 1).

La teneur en α -solanine et α -chaconine des pommes de terre est normalement d'environ 20 à 100 mg/kg, mais la lumière solaire, les meurtrissures, la brunissure, la germination, les opérations de transformation et le stockage peuvent entraîner une augmentation de ces concentrations, et, dans des cas extrêmes, communiquer aux tubercules un goût amer. Les glucoalcaloïdes ne sont pas détruits par la cuisson et les concentrations les plus élevées se trouvent dans la peau et autour des germes.

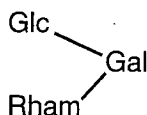
Figure 1

Structure chimique de l' α -solanine et de l' α -chaconine



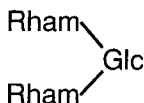
α -solanine

R =



α -chaconine

R =



WHO 92766

De nombreuses études effectuées sur divers animaux d'expérience pour élucider les propriétés toxicologiques des glucoalcaloïdes, y compris leur tératogénicité, ont été évaluées.

Des anomalies crâniennes ont été observées dans certaines études de tératogénicité chez des animaux de laboratoire, notamment chez le hamster à des concentrations de 165-200 mg de glucoalcaloïdes par kg de poids corporel par jour. Toutefois, l'association qui avait été évoquée entre la consommation pendant la grossesse de pommes de terre atteintes de brunissure et une incidence accrue des cas de *spina bifida* et d'anencéphalie n'a pas été confirmée.

Dans une étude d'envergure limitée, aucun signe de toxicité aiguë n'a été observé chez des volontaires à la suite de la consommation journalière de pommes de terre contenant environ 24 mg de glucoalcaloïdes pour 100 g de tubercules. Toutefois, des cas d'intoxication humaine ont été associés à la consommation de pommes de terre de mauvaise qualité à forte teneur en

glucoalcaloïdes. Dans les cas bénins, l'intoxication par les glucoalcaloïdes se manifeste par des troubles gastro-intestinaux aigus avec diarrhée, vomissements et violentes douleurs abdominales. Dans des cas plus graves, on a signalé des symptômes neurologiques (sommolence, apathie, confusion, faiblesse et troubles de la vision) suivis d'une perte de conscience.

Bien que la consommation par l'homme de plantes contenant des glucoalcaloïdes soit fort ancienne, le Comité a estimé que les données épidémiologiques et expérimentales recueillies chez l'homme et l'animal ne permettent pas de déterminer une dose sans danger. Il a reconnu que la collecte des données empiriques nécessaire pour établir une telle dose nécessiterait un effort considérable. Néanmoins, la vaste expérience acquise avec les pommes de terre, qui sont souvent consommées quotidiennement, permet de conclure que les quantités normales de glucoalcaloïdes (20-100 mg/kg) présentes dans les tubercules cultivés et manipulés correctement ne posent pas de problèmes. Pour que les pommes de terre puissent continuer à être utilisées sans danger, tous ceux qui mettent au point de nouvelles variétés ou qui cultivent, récoltent, entreposent, transforment et consomment ces tubercules devraient être conscients du risque de provoquer par inadvertance une augmentation de la teneur en glucoalcaloïdes jusqu'à atteindre des concentrations potentiellement toxiques.

4. Révision de certaines normes

4.1 Généralités

Vingt-deux substances ont fait l'objet d'une évaluation portant exclusivement sur les normes (voir annexe 2), et les normes relatives à 16 d'entre elles ont été révisées. Les normes indicatives concernant les six autres substances (anoxomère, dioxyde de carbone, éthylhydroxyéthyl-cellulose, lactitol, mélange de caroténoïdes et dioxyde de soufre) ont été maintenues, car le Comité n'a pas reçu suffisamment de renseignements pour pouvoir les réviser et supprimer le qualificatif «indicatives».

Pour quatre substances (aluminium en poudre, rouge de carthame, monolaurate de sorbitane et talc), le Comité n'a pas reçu certaines des informations demandées (annexe 1, références 68, 71 et 75). Il a donc révisé les normes indicatives existantes pour ces quatre substances, mais a maintenu le qualificatif «indicatives».

Le Comité a examiné huit substances pour lesquelles il existait des normes indicatives (stéaroyllactylate de calcium, carotènes (algues), carotènes (légumes), gomme dammar, stéaroyllactylate de sodium, tristéarate de sorbitane, acide tannique et dioxyde de titane) et a conclu que les renseignements fournis lui permettaient de réviser ces normes et de supprimer le qualificatif «indicatives».

4.2 Additif aux normes générales relatives aux enzymes utilisées dans le traitement des denrées alimentaires

À sa trente-septième réunion (annexe 1, référence 94), le Comité avait préparé un projet d'additif aux normes générales relatives aux enzymes utilisées dans le traitement des denrées alimentaires. Cet additif répondait aux préoccupations nouvelles suscitées par les préparations enzymatiques dérivées d'organismes génétiquement modifiés qui étaient évaluées à cette occasion. La présente réunion n'avait pas à se prononcer sur les substances appartenant à cette catégorie, mais elle a examiné les observations qui lui ont été présentées par l'Association of Microbial Food Enzyme Producers au sujet de l'additif. Aucune modification n'a été apportée à celui-ci dans l'attente des observations qui pourraient être présentées par d'autres parties intéressées. Le Comité a encouragé tous ceux qui s'intéressent aux enzymes dérivées d'organismes génétiquement modifiés à lui soumettre par écrit leurs observations et leurs suggestions. L'additif devait être publié dans le *Compendium of food additive specifications* (annexe 1, référence 96) réunissant toutes les normes établies par les trente-sept premières réunions du Comité mixte FAO/OMS d'experts des additifs alimentaires (1956-1990).

5. Travaux futurs

1. A sa vingt-sixième réunion, le Comité avait examiné cinq esters de sorbitane (les monoesters d'acide palmitique, stéarique, oléique et laurique et le triester d'acide stéarique) (annexe 1, référence 59). Depuis lors, certaines normes avaient été révisées, mais il existe maintenant de nouvelles méthodes d'essai. Aussi le Comité a-t-il estimé que les cinq normes devraient être refondues sur une base commune lors d'une prochaine réunion et que de nouveaux renseignements devraient au besoin être recueillis pour permettre la réalisation de ce projet.
2. Lors de l'évaluation des normes, le Comité a noté que l'essai limite actuellement spécifié pour les métaux lourds dans la plupart d'entre elles ne constitue peut-être pas une méthode générale satisfaisante de recherche de ces impuretés, car il ne permet pas de détecter un certain nombre de métaux qui posent problème (par exemple le cadmium et le mercure). Le Comité a donc recommandé que cette méthode soit réexaminée à une prochaine réunion qui devrait étudier la possibilité d'utiliser des méthodes de remplacement plus sensibles et/ou plus spécifiques.
3. Lors de l'évaluation des normes relatives à la gomme dammar, le Comité a noté que les spécifications originales différaient nettement des nouvelles données fournies par les fabricants. Cela donne à penser que les normes d'autres produits qui sont relativement anciennes devraient également être revues pour s'assurer qu'elles sont conformes aux pratiques actuelles des industries de fabrication et de transformation des aliments.

6. **Recommandations**

1. Vu le grand nombre d'additifs alimentaires et de contaminants qui doivent être évalués ou réévalués, il est vivement recommandé que le Comité mixte FAO/OMS des additifs alimentaires continue à se réunir au moins une fois par an pour évaluer ces substances.
2. Le Comité a recommandé que des directives soient établies pour la mise au point de méthodes fiables et sensibles en vue de déterminer les quantités de cyanure d'hydrogène susceptibles d'être libérées par les glucosides cyanogènes dans les aliments et garantir ainsi que les quantités présentes dans les aliments prêts à être consommés sont sans danger.
3. Le Comité a recommandé que, lors de la mise au point de nouveaux cultivars susceptibles de produire des glucosides cyanogènes et des glucoalcaloïdes, l'on s'efforce de limiter autant que possible la concentration de ces substances toxiques, tout en tenant compte de leur éventuel effet protecteur pour la plante.
4. Le Comité a pris note des études pharmacocinétiques et mécanistes de grande ampleur qui ont été entreprises sur le dichlorométhane. Ces études, si elles n'ont pas complètement résolu le problème de l'identité chimique des métabolites cancérogènes, ont mis en relief l'utilité potentielle de ce type de données pour l'évaluation de l'innocuité d'une substance. Le Comité a recommandé que de telles études se poursuivent et il a encouragé l'application des techniques de modélisation pharmacocinétique fondées sur la physiologie à l'évaluation de la toxicité.
5. Reconnaissant que les monographies toxicologiques et leurs additifs, dont la publication s'est étalée sur de nombreuses années et dont certaines sont épuisées, sont difficiles à obtenir, le Comité a recommandé que l'OMS envisage de publier à nouveau ces monographies en un volume unique et/ou de les présenter sur un support électronique.
6. Le Comité a constaté avec satisfaction la parution d'un catalogue intitulé «Rapports de l'Organisation mondiale de la Santé sur les additifs alimentaires, les contaminants et les résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments», qui donne la liste de l'ensemble des rapports, monographies toxicologiques et normes issus des réunions du Comité mixte FAO/OMS d'experts des additifs alimentaires. Il a recommandé que tous les efforts soient faits pour tenir cette liste à jour. Une solution pourrait être de joindre à tous les rapports futurs du Comité un feuillet supplémentaire qui pourrait être inséré dans le catalogue. Ainsi, la mise à jour complète du catalogue n'aurait à intervenir que tous les dix ans ou plus.
7. Lorsqu'une substance est inscrite au programme d'évaluation du Comité, les données sur le procédé de fabrication, les quantités ingérées, le devenir de la substance dans les aliments, etc. sont réunies sur une fiche technique. Ces renseignements précieux sont utilisés lors

de l'évaluation et une partie d'entre eux peuvent être incorporés dans le rapport de la réunion ou d'autres documents publiés ultérieurement. Toutefois, les fiches techniques elles-mêmes ne sont pas publiées. Le Comité a recommandé que ces fiches soient conservées afin que les renseignements qu'elles contiennent puissent être mis à la disposition des intéressés et actualisés lors des évaluations ultérieures de la même substance, en prenant garde toutefois à protéger les secrets commerciaux.

Remerciements

Le Comité d'experts souhaite remercier le Dr R. Cabral, Expert scientifique, Centre international de Recherche sur le Cancer, Lyon, France; le Dr K. Tanaka, Bureau de la sécurité des substances chimiques dans l'environnement, Département Santé et Environnement, Ministère de la Santé et du Bien-être social, Tokyo, Japon, et le Professeur M. M. Younes, Centre OMS européen pour l'environnement et la santé, Bilthoven, Pays-Bas, de leur précieuse contribution aux travaux de la réunion.

Bibliographie

1. *Rapport de la Conférence FAO/OMS sur les normes alimentaires, les substances chimiques dans les aliments et le commerce des denrées alimentaires (en coopération avec le GATT). Vol. 1. Rapport.* Rome, Organisation des Nations Unies pour l'Alimentation et l'Agriculture, 1991 (ALICOM 91/22).
2. *Conférence mixte FAO/OMS sur les substances ajoutées aux denrées alimentaires.* Rome, Organisation des Nations Unies pour l'Alimentation et l'Agriculture, 1956 (Réunions de la FAO sur la nutrition, Rapport N° 11); Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1956 (OMS, Séries de rapports techniques, N° 107).
3. Renwick AG. Data derived safety factors and the regulation of food additives and environmental chemicals. *Food additives and contaminants*, sous presse.
4. *Report of the Third Joint FAO/WHO Conference on Food Additives and Contaminants.* Rome, Organisation des Nations Unies pour l'Alimentation et l'Agriculture, 1974 (FAO, Série Rapports de réunions diverses, N° ESN:MMS 76/6); Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1974 (document non publié WHO/Food Add./74.43; disponible sur demande auprès du Programme de promotion de la sécurité des substances chimiques, Organisation mondiale de la Santé, 1211 Genève 27, Suisse).
5. *Codex Alimentarius, Vol. XII. Suppl. 4. Norme Codex pour la farine comestible de manioc (Norme régionale africaine).* Rome, Organisation des Nations Unies pour l'Alimentation et l'Agriculture, 1911 (CODEX STAN 176).

Annexe 1

Rapports et autres documents issus des réunions précédentes du Comité mixte FAO/OMS d'experts des additifs alimentaires

1. *Principes régissant l'emploi des additifs alimentaires* (Premier rapport du Comité d'experts). Réunions de la FAO sur la nutrition, N° 15, 1957; OMS, Série de Rapports techniques N° 129, 1957 (épuisé).
2. *Méthodes d'essai toxicologique des additifs alimentaires*. (Deuxième rapport du Comité d'experts). Réunions de la FAO sur la nutrition, N° 17, 1958; OMS, Série de Rapports techniques N° 144, 1958 (épuisé).
3. *Normes d'identité et de pureté pour les additifs alimentaires (Agents antiseptiques et antioxydants)* (Troisième rapport du Comité d'experts). Ces normes ont été ultérieurement révisées et publiées sous le titre *Normes d'identité et de pureté pour les additifs alimentaires. Vol. I. Agents antiseptiques et antioxydants*, Rome, Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture, 1962 (épuisé).
4. *Normes d'identité et de pureté pour les additifs alimentaires (Colorants alimentaires)* (Quatrième rapport du Comité d'experts). Ces normes ont été ultérieurement révisées et publiées sous le titre *Normes d'identité et de pureté pour les additifs alimentaires. Vol. II. Colorants alimentaires*, Rome, Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture, 1963 (épuisé).
5. *Évaluation de la cancérogénicité des additifs alimentaires* (Cinquième rapport du Comité d'experts). Réunions de la FAO sur la nutrition, N° 29, 1961; OMS, Série de Rapports techniques N° 220, 1961 (épuisé).
6. *Évaluation de la toxicité de certains antiseptiques et antioxydants* (Sixième rapport du Comité d'experts). Réunions de la FAO sur la nutrition, N° 31, 1962; OMS, Série de Rapports techniques N° 228, 1962 (épuisé).
7. *Normes d'identité et de pureté pour les additifs alimentaires et évaluation toxicologique: émulsifiants, stabilisants, décolorants et maturants* (Septième rapport du Comité d'experts). Réunions de la FAO sur la nutrition, N° 35, 1964; OMS, Série de Rapports techniques N° 281, 1964 (épuisé).
8. *Normes d'identité et de pureté et évaluation toxicologique des additifs alimentaires: colorants et divers antimicrobiens et antioxydants* (Huitième rapport du Comité d'experts). Réunions de la FAO sur la nutrition, N° 38, 1965; OMS, Série de Rapports techniques N° 309, 1965 (épuisé).
9. *Normes d'identité et de pureté et évaluation toxicologique de divers antimicrobiens et antioxydants*. Réunions de la FAO sur la nutrition, N° 38 A, 1965; WHO/Food Add/24.65 (épuisé).
10. *Normes d'identité et de pureté et évaluation toxicologique de divers colorants alimentaires*. Réunions de la FAO sur la nutrition, N° 38 B, 1966; WHO/Food Add/66.25.
11. *Normes d'identité et de pureté et évaluation toxicologique des additifs alimentaires: divers antimicrobiens, antioxydants, émulsifiants, stabilisants, agents de traitement des farines, acides et bases* (Neuvième rapport du Comité d'experts). Réunions de la FAO sur la nutrition, N° 40, 1966; OMS, Série de Rapports techniques N° 339, 1966 (épuisé).
12. *Évaluation toxicologique de divers antimicrobiens, antioxydants, émulsifiants, stabilisants, agents de traitement des farines, acides et bases*. Réunions de la FAO sur la nutrition, N° 40 A, B, C; WHO/Food/67.29.
13. *Normes d'identité et de pureté et évaluation toxicologique des additifs alimentaires: divers émulsifiants et stabilisants et certaines autres substances* (Dixième rapport

- du Comité d'experts). Réunion de la FAO sur la nutrition, N° 43, 1967; OMS, Série de Rapports techniques, N° 373, 1967.
14. *Normes d'identité et de pureté et évaluation toxicologique des additifs alimentaires: divers aromatisants et édulcorants non nutritifs* Onzième rapport du Comité d'experts). Réunions de la FAO sur la nutrition, N° 44, 1968; OMS, Série de Rapports techniques, N° 383, 1968.
 15. *Évaluation toxicologique de divers aromatisants et édulcorants non nutritifs*. Réunions de la FAO sur la nutrition, N° 44 A, 1968; WHO/Food Add/68.33.
 16. *Normes d'identité et de pureté de divers aromatisants et édulcorants non nutritifs*. Réunions de la FAO sur la nutrition, N° 44 B, 1969; WHO/Food Add/69.31.
 17. *Normes d'identité et de pureté et évaluation toxicologique des additifs alimentaires: divers antibiotiques* (Douzième rapport du Comité d'experts). Réunions de la FAO sur la nutrition, N° 45, 1969; OMS, Série de Rapports techniques, N° 430, 1969.
 18. *Normes d'identité et de pureté de divers antibiotiques*. Réunions de la FAO sur la nutrition, N° 45 A, 1969; WHO/Food Add/69.34.
 19. *Normes d'identité et de pureté et évaluation toxicologique des additifs alimentaires: divers colorants, émulsifiants, stabilisants, agents antiagglutinants et autres substances* (Treizième rapport du Comité d'experts). Réunions de la FAO sur la nutrition, N° 46, 1970; OMS, Série de Rapports techniques, N° 445, 1970.
 20. *Évaluation toxicologique de divers colorants alimentaires, émulsifiants, stabilisants, agents antiagglutinants et autres substances*. Réunions de la FAO sur la nutrition, N° 46 A, 1970; WHO/Food Add/70.36.
 21. *Normes d'identité et de pureté des additifs alimentaires: divers colorants, émulsifiants, stabilisants, agents antiagglutinants et autres substances*. Réunions de la FAO sur la nutrition, No. 46 B, 1970; WHO/Food Add/70.37.
 22. *Évaluation des additifs alimentaires: normes d'identité et de pureté et évaluation toxicologique des additifs alimentaires: divers solvants d'extraction et autres substances: examen de l'efficacité technique de certains agents antimicrobiens* (Quatorzième rapport du Comité d'experts). Réunions de la FAO sur la nutrition, N° 48, 1971; OMS, Série de Rapports techniques, N° 462, 1971.
 23. *Toxicological evaluation of some extraction solvents and certain other substances*. Réunions de la FAO sur la nutrition, N° 48 A, 1971; WHO/Food Add/70.39.
 24. *Normes d'identité et de pureté pour divers solvants d'extraction et certaines autres substances*. Réunions de la FAO sur la nutrition, N° 48 B, 1971; WHO/Food Add/70.40.
 25. *Revue de l'efficacité technique de divers agents antimicrobiens*. Réunions de la FAO sur la nutrition, N° 48 C, 1971; WHO/Food Add/70.41.
 26. *Évaluation des additifs alimentaires: diverses enzymes, amidons modifiés et autres substances: évaluation toxicologique et normes; examen de l'efficacité technique de certains antioxygènes* (Quinzième rapport du Comité d'experts). Réunions de la FAO sur la nutrition, N° 50, 1972; OMS, Série de Rapports techniques, N° 488, 1972.
 27. *Évaluation toxicologique de diverses enzymes, d'amidons modifiés et de certaines autres substances*. Réunions de la FAO sur la nutrition, N° 50 A, 1972; OMS, Série «Additifs alimentaires», N° 1, 1973.
 28. *Normes d'identité et de pureté pour diverses enzymes et certaines autres substances*. Réunions de la FAO sur la nutrition, N° 50 B, 1972; OMS, Série «Additifs alimentaires», N° 2, 1973.
 29. *Examen de l'efficacité technologique de quelques antioxygènes et synergistes*. Réunions de la FAO sur la nutrition, N° 50 C, 1972; OMS, Série «Additifs alimentaires», N° 3, 1973.
 30. *Évaluation de certains additifs alimentaires et des contaminants: mercure, plomb et cadmium* (Seizième rapport du Comité d'experts). Réunions de la FAO sur la

- nutrition, N° 51, 1972; OMS, Série de Rapports techniques, N° 505, 1972, et corrigendum.
31. *Evaluation du mercure, du plomb, du cadmium et de quelques additifs alimentaires (amarante, pyrocarbonate de diéthyle et gallate d'octyle)*. Réunions de la FAO sur la nutrition, N° 51 A, 1972; OMS, Série «Additifs alimentaires», N° 4, 1974.
 32. *Evaluation toxicologique de certains additifs alimentaires; examen des principes généraux et des normes* (Dix-septième rapport du Comité d'experts). Réunions de la FAO sur la nutrition, N° 53, 1974; OMS, Série de Rapports techniques, N° 539, 1974, et corrigendum (épuisé).
 33. *Evaluation toxicologique de certains additifs alimentaires et notamment d'antiagglutinants, d'antimicrobiens, d'antioxygènes, d'émulsifiants et d'épaississants*. Réunions de la FAO sur la nutrition, N° 53 A, 1974; OMS, Série «Additifs alimentaires», N° 5, 1976.
 34. *Directives générales pour l'usage des normes d'identité et de pureté – prescriptions générales, méthodes générales, réactions d'identité, réactifs, solutions témoins, autres documents de référence*. Etude FAO: Alimentation et Nutrition, N° 4, 1978.
 35. *Evaluation de certains additifs alimentaires* (Dix-huitième rapport du Comité d'experts). Réunions de la FAO sur la nutrition, N° 54, 1974; OMS, Série de rapports techniques, N° 557, 1974, et corrigendum.
 36. *Evaluation toxicologique de quelques colorants, enzymes, exaltateurs d'arôme, épaississants, et de certains autres additifs alimentaires*. Réunions de la FAO sur la nutrition, N° 54 A, 1975; OMS, Série «Additifs alimentaires», N° 6, 1976.
 37. *Normes d'identité et de pureté pour divers additifs alimentaires, dont des colorants, exaltateurs d'arôme, épaississants, et autres substances*. Réunions de la FAO sur la nutrition, N° 54 B, 1975; OMS, Série «Additifs alimentaires», N° 7, 1976.
 38. *Evaluation de certains additifs alimentaires: colorants, épaississants, condensats de fumées et autres substances* (Dix-neuvième rapport du Comité d'experts). Réunions de la FAO sur la nutrition, N° 55, 1975; OMS, Série de Rapports techniques, N° 576, 1975.
 39. *Evaluation toxicologique de divers colorants et épaississants alimentaires et de certaines autres substances*. Réunions de la FAO sur la nutrition, N° 55 A, 1975; OMS, Série «Additifs alimentaires», N° 8, 1976.
 40. *Specifications for the identity and purity of certain food additives*. FAO Nutrition Meetings Report Series, N° 55 B, 1976; WHO Food Additives Series, N° 9, 1976.
 41. *Evaluation de certains additifs alimentaires* (Vingtième rapport du Comité d'experts), FAO, Série Alimentation et Nutrition, N° 1, 1976; OMS, Série de Rapports techniques, N° 599, 1976.
 42. *Toxicological evaluation of certain food additives*. WHO Food Additives Series, N° 10, 1976.
 43. *Specifications for the identity and purity of some food additives*. FAO Food and Nutrition Series, N° 1 B, 1977; WHO Food Additives Series, N° 11, 1977.
 44. *Evaluation de certains additifs alimentaires* (Vingt et unième rapport du Comité mixte FAO/OMS d'experts des additifs alimentaires). OMS, Série de Rapports techniques, N° 617, 1978.
 45. *Summary of toxicological data of certain food additives*. WHO Food Additives Series, N° 12, 1977.
 46. *Specifications for the identity and purity of some food additives, including antioxidants, food colours, thickeners, and others*. FAO Nutrition Meetings Report Series, N° 57, 1977.

47. *Evaluation de certains additifs alimentaires et contaminants* (Vingt-deuxième rapport du Comité mixte FAO/OMS d'experts des additifs alimentaires). OMS, Série de Rapports techniques, N° 631, 1978.
48. *Summary of toxicological data of certain food additives and contaminants*. WHO Food Additives Series, No.13, 1978.
49. *Normes d'identité et de pureté: colorants alimentaires, préparations enzymatiques et autres additifs alimentaires*. Etude FAO: Alimentation et Nutrition, N° 7, 1980.
50. *Evaluation de certains additifs alimentaires* (Vingt-troisième rapport du Comité mixte FAO/OMS d'experts des additifs alimentaires). OMS, Série de Rapports techniques, N° 648, 1980, et corrigendum.
51. *Toxicological evaluation of certain food additives*. WHO Food Additives Series, N° 14, 1980.
52. *Normes d'identité et de pureté: colorants alimentaires, aromatisants et autres additifs alimentaires*. Etude FAO: Alimentation et Nutrition, N° 12, 1980.
53. *Evaluation de certains additifs alimentaires* (Vingt-quatrième rapport du Comité mixte FAO/OMS d'experts des additifs alimentaires). OMS, Série de Rapports techniques, N° 653, 1980.
54. *Toxicological evaluation of certain food additives*. WHO Food Additive Series, No.15, 1980.
55. *Normes d'identité et de pureté: édulcorants, émulsifiants, aromatisants et autres additifs alimentaires*. Etude FAO: Alimentation et Nutrition, N° 17, 1981.
56. *Evaluation de certains additifs alimentaires* (Vingt-cinquième rapport du Comité mixte FAO/OMS d'experts des additifs alimentaires). OMS, Série de Rapports techniques, N° 669, 1981.
57. *Toxicological evaluation of certain food additives*. WHO Food Additives Series, No.16, 1981.
58. *Normes d'identité et de pureté: solvants entraîneurs, émulsifiants et stabilisants, préparations d'enzymes, aromatisants, colorants alimentaires, édulcorants et autres additifs alimentaires*. Etude FAO: Alimentation et Nutrition, N° 19, 1982.
59. *Evaluation de certains additifs alimentaires et contaminants* (Vingt-sixième rapport du Comité mixte FAO/OMS d'experts des additifs alimentaires). OMS, Série de Rapports techniques, N° 683, 1982.
60. *Toxicological evaluation of certain food additives*. WHO Food Additives Series, No.17, 1982.
61. *Normes d'identité et de pureté pour des tampons et sels émulsifiants, épaississants, stabilisants, aromatisants, colorants alimentaires, édulcorants et autres additifs alimentaires*. Etude FAO: Alimentation et Nutrition, N° 25, 1982.
62. *Evaluation de certains additifs alimentaires et contaminants* (Vingt-septième rapport du Comité mixte FAO/OMS d'experts des additifs alimentaires). OMS, Série de Rapport techniques, N° 696, 1983, et corrigendum.
63. *Toxicological evaluation of certain food additives and contaminants*. WHO Food Additives Series, N° 18, 1983.
64. *Specifications for the identity and purity of some food additives*. FAO Food and Nutrition Paper, N° 28, 1983.
65. *Directives générales pour l'usage des normes d'identité et du pureté — prescriptions générales, méthodes générales, réactions d'identité, réactifs, solutions témoins, autres documents de référence*. Etude FAO: Alimentation et Nutrition, N° 5, Rev.1, 1983.
66. *Evaluation de certains additifs alimentaires et contaminants* (Vingt-huitième rapport du Comité mixte FAO/OMS d'experts des additifs alimentaires). OMS, Série de Rapports techniques, N° 710, 1984 et erratum.
67. *Toxicological evaluations of certain food additives and contaminants*. WHO Food Additives Series, N° 19, 1984.

68. *Normes d'identité et de pureté des colorants alimentaires*. Etude FAO: Alimentation et Nutrition, N° 31/1, 1985.
69. *Normes d'identité et de pureté des additifs alimentaires*. Etude FAO: Alimentation et Nutrition N° 31/2, 1985.
70. *Evaluation de certains additifs alimentaires et contaminants* (Vingt-neuvième rapport du Comité mixte FAO/OMS d'experts des additifs alimentaires). OMS, Série de Rapports techniques, N° 733, 1986 et erratum.
71. *Specifications for the identity and purity of certain food additives*. FAO Food and Nutrition Paper, N° 34, 1986.
72. *Toxicological evaluation of certain food additives and contaminants*. Cambridge, Cambridge University Press, 1987 (WHO Food Additives Series, N° 20).
73. *Evaluation de certains additifs alimentaires et contaminants* (Trentième rapport du Comité mixte FAO/OMS d'experts des additifs alimentaires). OMS, Série de Rapports techniques, N° 751, 1987.
74. *Toxicological evaluation of certain food additives and contaminants*. Cambridge, Cambridge University Press, 1987 (WHO Food Additives Series, N° 21).
75. *Specifications for the identity and purity of certain food additives*. FAO Food and Nutrition Paper, N° 37, 1987.
76. *Principles for the safety assessment of food additives and contaminants in food*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1987 (OMS, Critères d'hygiène de l'environnement, N° 70).
77. *Evaluation de certains additifs alimentaires et contaminants* (Trente et unième rapport du Comité mixte FAO/OMS d'experts des additifs alimentaires). OMS, Série de Rapports techniques, N° 759, 1987 et erratum.
78. *Toxicological evaluation of certain food additives*. Cambridge, Cambridge University Press, 1988 (WHO Food Additives Series, N° 22).
79. *Specifications for the identity and purity of certain food additives*. FAO Food and Nutrition Paper, N° 38, 1988.
80. *Evaluation des résidus de certains médicaments vétérinaires dans les aliments*. (Trente-deuxième rapport du Comité mixte FAO/OMS d'experts des additifs alimentaires). OMS, Série de Rapports techniques, N° 763, 1988.
81. *Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food*. Cambridge, Cambridge University Press, sous presse (WHO Food Additives Series, N° 23).
82. *Residues of some veterinary drugs in animals and foods*. FAO Food and Nutrition Paper, N° 41, 1988.
83. *Evaluation de certains additifs alimentaires et contaminants* (Trente-troisième rapport du Comité mixte FAO/OMS d'experts des additifs alimentaires). OMS, Série de Rapports techniques, N° 776, 1989 et erratum.
84. *Toxicological evaluation of certain food additives and contaminants*. Cambridge, Cambridge University Press, 1989 (WHO Food Additives Series, N° 24).
85. *Evaluation des résidus de certains médicaments vétérinaires dans les aliments*. (Trente-quatrième rapport du Comité mixte FAO/OMS d'experts des Additifs alimentaires). OMS, Série de Rapports techniques, N° 788, 1989.
86. *Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food*. WHO Food Additives Series, N° 25, 1990.
87. *Residues of some veterinary drugs in animals and foods*. FAO Food and Nutrition Paper, N° 41/2, 1990.
88. *Evaluation de certains additifs alimentaires et contaminants* (Trente-cinquième rapport du Comité mixte FAO/OMS d'experts des additifs alimentaires). OMS, Série de Rapports techniques N° 789, 1990, et erratum.
89. *Toxicological evaluation of certain food additives and contaminants*. WHO Food Additives Series, N° 26, 1990.
90. *Specifications for the identity and purity of certain food additives*. FAO Food and Nutrition Paper, N° 49, 1990.

91. *Evaluation des résidus de certains médicaments vétérinaires dans les aliments* (trente-sixième rapport du Comité mixte FAO/OMS d'experts des additifs alimentaires). OMS, Séries de rapports techniques, N° 799, 1990.
92. *Toxicological evaluation of certain veterinary drugs in food*. WHO Food Additives Series, N° 27, 1991.
93. *Residues of some veterinary drugs in animals and foods*. FAO Food and Nutrition Paper, N°41/3, 1991.
94. *Evaluation de certains additifs alimentaires et contaminants* (Trente-septième rapport du Comité mixte FAO/OMS d'experts des additifs alimentaires. OMS, Séries de rapports techniques, N° 806, 1911, et erratum.
95. *Toxicological evaluation of certain food additives and contaminants*. WHO Food Additives Series, N° 28, 1991.
96. *Compendium of food additive specifications (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA))*. Combined specifications from 1st through the 37th meetings, 1956-1994. FAO, 1992 (2 volumes).
97. *Evaluation des résidus de certains médicaments vétérinaires dans les aliments* (trente-huitième rapport du Comité mixte FAO/OMS d'experts des additifs alimentaires). OMS, Séries de rapports techniques, N° 815, 1991.
98. *Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food*. WHO Food Additives Series, N° 29, 1991.
99. *Residues of some veterinary drugs in animals and foods*. FAO Food and Nutrition Paper, N° 41/4, 1991.
100. *Directives générales pour l'usage des normes d'identité et de pureté – Prescriptions générales, techniques générales d'analyse, réactions d'identité, réactifs, solutions témoins, autres documents de référence*. Etude FAO : Alimentation et nutrition, N° 5, Rev. 2, 1991.

Annexe 2

Doses journalière admissibles, autres données toxicologiques et renseignements relatifs aux normes

Substance	Normes ¹	Dose journalière admissible (DJA) en mg/kg de poids corporel et autres recommandations d'ordre toxicologique
Emulsifiants		
Esters saccharosiques d'acides gras et saccharoglycérides	S	0-16 (DJA de groupe) ²
Huile de soja oxydée thermiquement	N	0-3
Produit de réaction de l'huile de soja oxydée thermiquement avec des mono- et diglycérides d'acides gras	R	0-30
Préparations enzymatiques		
Cellulase dérivée de <i>Trichoderma longibrachiatum</i>	R	Non spécifiée ³
β-Glucanase dérivée de <i>Trichoderma harzianum</i>	R	Non spécifiée ³
Lysozyme	N	Acceptable pour le traitement des aliments ⁴
Aromatisants		
<i>trans</i> -Anéthol	S	0-0,6 (temporaire) ⁵
Ethylvanilline	R	0-5 (temporaire) ⁵
Limonène	N	0-1,5 ⁶
Quinine, chlorhydrate de	R	Les niveaux actuels d'utilisation (jusqu'à 75 mg/l de quinine base dans les boissons gazeuses) ne posent pas de problèmes toxicologiques
Quinine, sulfate de	S	
Solvants		
1,2-Dichloréthane	Aucune	DJA non attribuée pour cause de génotoxicité et de cancérogénicité
Dichlorométhane	R, T ⁵	Son utilisation doit être limitée aux applications actuelles ⁷
Ether monoéthylique de diéthylèneglycol	R	DJA non attribuée pour cause de données insuffisantes
Epaississants		
Acide alginique et ses sels d'ammonium, de calcium, de potassium et de sodium	R	Non spécifiée (DJA de groupe) ³
Algues marines traitées (<i>Eucheuma</i>)	R, T ⁵	DJA non attribuée pour cause de données insuffisantes

Substance	Normes ¹	Dose journalière admissible (DJA) en mg/kg de poids corporel et autres recommandations d'ordre toxicologique
Cires		
Cire d'abeille	N	Les applications actuelles ne posent pas de problèmes toxicologiques ⁸
Cire de candelilla	N	Les applications actuelles ne posent pas de problèmes toxicologiques ⁹
Cire de carnauba	N	0–7
Cire microcristalline	N	Non spécifiée (DJA de groupe) ^{3, 10}
Paraffine solide	R	Non spécifiée (DJA de groupe) ^{3, 10}
Shellac	N, T ⁵	Les applications actuelles ne posent pas de problèmes toxicologiques ¹¹
Substances diverses		
Curcumine	R	0–0,1 (temporaire) ⁵
Furfural	R, T ⁵	DJA non attribuée pour cause de génotoxicité et de cancérogénicité ¹²
Potassium, bromate de	R, T ⁵	Ne convient pas pour le traitement des farines
Produits toxiques naturellement présents dans les aliments		
Glucosides cyanogènes		La dose sans danger n'a pu être estimée par manque de données quantitatives
Solaine et chaconine		Les quantités normalement présentes dans les pommes de terre (20–100 mg/kg) ne posent pas de problèmes toxicologiques

Substance (examen des normes seulement)	Normes ¹
Aluminium en poudre	R, T ⁵
Anoxomère	S, T ⁵
Azote	R
Calcium, stéaroyllactylate de	R
Carbone, dioxyde de	S, T ⁵
Carotènes (algues)	R
Carotènes (légumes)	R
Caroube, gomme de	R
Carthame, rouge de	R, T ⁵
Dammar, gomme	R
Ethylhydroxyéthylcellulose	S, T ⁵
Isomalt	R

Substance (examen des normes seulement)	Normes ¹
Lactitol	S, T ⁵
Mélange de caroténoïdes	S, T ⁵
Pectines	R
Sodium, stéaroyllactylate de	R
Sorbitane, monolaurate de	R, T ⁵
Sorbitane, tristéarate de	R
Soufre, dioxyde de	S, T ⁵
Talc	R, T ⁵
Tannique, acide	R
Titane, dioxyde de	R

Notes de l'annexe 2

1. N, nouvelles normes préparées; R, normes existantes révisées; S, normes existantes, révision non envisagée ou non requise; T, les normes existantes, nouvelles ou révisées sont indicatives et toute remarque à leur sujet sera la bienvenue (voir annexe 3).
2. Valeur fondée sur la teneur en esters saccharosiques des esters saccharosiques d'acides gras et des saccharoglycérides.
3. L'expression «DJA non spécifiée» signifie que, compte tenu des données disponibles (chimiques, biochimiques, toxicologiques et autres), l'apport journalier total de la substance, du fait de son utilisation aux concentrations nécessaires pour obtenir l'effet souhaité et de son niveau de fond admissible dans les aliments, ne constitue pas, de l'avis du Comité, un danger pour la santé. Pour cette raison et pour les raisons indiquées lors des évaluations individuelles, l'établissement d'une DJA n'a pas été jugé nécessaire.
4. Cette enzyme est dérivée de tissus animaux comestibles couramment utilisés comme aliments; elle peut donc être considérée comme un aliment.
5. Voir annexe 3.
6. S'applique à la quantité totale de limonène ingérée. La quantité ingérée sous forme d'additifs alimentaires ne devrait pas dépasser 75 µg/kg de poids corporel par jour, ce qui représente 5 % de la DJA maximale.
7. Ne doit être utilisé que comme solvant d'extraction pour les oléorésines d'épices et la décaféination du café et du thé, ainsi que pour la préparation d'additifs alimentaires dont les normes déjà établies par le Comité prévoient une limite pour la teneur résiduelle en dichlorométhane.
8. La cire d'abeille est utilisée comme agent de démoulage et de glaçage en pâtisserie, agent de glaçage des fruits frais et congelés, agent de glaçage en confiserie, support d'aromatisant et constituant de bases pour chewing-gum.
9. La cire de candelilla est utilisée comme agent de glaçage, constituant de bases pour chewing-gum, agent de finition superficielle et support pour substances aromatisantes.
10. DJA de groupe pour la cire microcristalline et la paraffine solide utilisées pour les applications prévues dans les normes (base pour chewing-gum, enrobage protecteur, agent antimousse et agent de finition superficielle).
11. Le shellac est utilisé comme enrobage et comme agent de glaçage ou de finition appliqué à la surface des aliments.
12. Le furfural ne doit pas être ajouté directement aux aliments en tant qu'aromatisant et son utilisation comme solvant doit être limitée aux applications pour lesquelles il n'y a pas de solution de rechange, comme la purification d'huiles alimentaires par extraction de composés insaturés.

Annexe 3

Etudes toxicologiques et autres données demandées

Aromatisants

trans-Anéthol

Les résultats des études métaboliques et pharmacocinétiques en cours chez la souris, le rat et l'homme, de même que les résultats d'une étude de toxicité à long terme chez la souris sont demandés pour évaluation d'ici 1997.

Ethylvanilline

Les résultats des études de toxicité à court terme et de métabolisme en cours chez le rat sont demandés pour évaluation d'ici 1994.

Solvants

Dichlorométhane

Des renseignements sont demandés sur la nature et les quantités de stabilisants présents dans le dichlorométhane pour usage alimentaire, ainsi que sur les méthodes d'analyse de ces stabilisants. Des renseignements plus détaillés sont également demandés en ce qui concerne le dosage du dichlorométhane, notamment sur la méthode analytique utilisée.

Epaississants

Algues marines traitées (Eucheuma)

Des renseignements sont demandés sur les quantités réelles d'arsenic, de métaux lourds et de plomb présents comme contaminants dans le produit commercial, ainsi que sur l'effet de l'élimination de la cellulose sur la viscosité.

Cires

Shellac

Des renseignements sont demandés sur l'indice d'acide, les conditions de détermination de la perte de poids à la dessiccation, l'intervalle de fusion, la densité relative, l'indice d'iode et l'indice de saponification.

Substances diverses

Curcumine

Les résultats des études de cancérogénicité de l'oléorésine de curcuma chez la souris et le rat (qui sont maintenant terminées) et ceux d'une étude des effets sur la reproduction et de la tératogénicité de la curcumine sont demandés pour évaluation d'ici 1995.

Furfural

Des informations sont demandées sur les spécifications relatives à l'utilisation du furfural comme solvant d'extraction.

Bromate de potassium

Des renseignements sont demandés sur les utilisations alimentaires du bromate de potassium autres que le traitement des farines, sur les quantités utilisées dans ces applications et sur les quantités résiduelles dans les aliments.

Normes seulement

Aluminium en poudre

Des renseignements sont demandés sur les méthodes de fabrication.

Anoxomère

Des renseignements supplémentaires sont demandés sur la distribution de la masse moléculaire. Il est également demandé de confirmer que les méthodes analytiques citées permettent réellement de doser les phénols présents à l'état lié dans le polymère.

Dioxyde de carbone

Des informations sont demandées sur la validité de la méthode utilisée pour déterminer la teneur en huiles.

Rouge de carthame

Des renseignements sont demandés sur l'absorbance, qui sert à calculer le résultat du dosage.

Ethylhydroxyéthylcellulose

Des renseignements sont demandés sur les méthodes d'analyse et sur les teneurs limites (lorsqu'elles s'appliquent) en oxyde d'éthylène, 1,4-dioxane et éthylène chlorhydrine (2-chloréthanol).

Lactitol

Des renseignements sont demandés sur la teneur en eau maximale des solutions de lactitol, sur la méthode de détermination de la teneur en eau des solutions et sur la possibilité d'utiliser la méthode de dosage des substances réductrices décrite dans les *Directives générales pour l'usage des normes d'identité et de pureté* (Etude FAO : Alimentation et nutrition, N° 5, Rev.2, 1991) à la place de la méthode de Luff-Schoorl.

Mélange de caroténoïdes

Des renseignements sont demandés sur la composition des produits commercialisés.

Monolaurate de sorbitane

Des renseignements sont demandés sur la teneur en polyols des acides gras et sur une méthode d'essai améliorée.

Dioxyde de soufre

Des renseignements sont demandés sur les teneurs habituelles en impuretés gazeuses, comme le sulfure d'hydrogène et le trioxyde de soufre.

Talc

Des renseignements sont demandés sur la méthode de détection de l'amiante.

Annexe 4

Questions soulevées lors de la vingt-troisième session du Comité du Codex sur les additifs alimentaires et les contaminants

1. Le Comité d'experts a été informé que le Comité du Codex continuait d'accorder une priorité élevée à l'élaboration d'une Norme Codex générale pour les additifs alimentaires et qu'un groupe de travail avait été créé à cette fin. L'élaboration de cette norme pourrait avoir des incidences importantes sur la charge de travail et les priorités du Comité d'experts en ce qui concerne les futures évaluations d'additifs alimentaires.
2. Le Comité d'experts a été informé que le Comité du Codex était en train d'élaborer des «Principes généraux relatifs aux contaminants», dans lesquels il est envisagé d'élargir le rôle du Comité du Codex qui serait amené à établir des niveaux indicatifs pour les produits toxiques naturellement présents dans les aliments. A cet égard, il a été noté qu'il faudra peut-être modifier le mandat du Comité du Codex, étant donné que les substances toxiques naturellement présentes dans les aliments ne sont pas considérées en tant que telles comme des contaminants.
3. Le Comité d'experts a été informé d'autres questions qui ont été abordées à la vingt-troisième session du Comité du Codex, notamment le réexamen des normes relatives à la gomme arabique, l'examen des normes préparées à la trente-septième réunion du Comité d'experts, l'établissement des futures priorités concernant l'évaluation des substances, ainsi que des délibérations portant sur le système international de numérotation, les mycotoxines et les radionucléides.
4. Le Comité d'experts a noté qu'à la vingt-troisième session du Comité du Codex, plusieurs groupes de substances, notamment les phtalates, les trichothécènes, les hydrocarbures aromatiques polycycliques et les toxines paralysantes de fruits de mer, ont été placés sur la liste de priorités du Comité d'experts en vue de leur future évaluation. Aucune indication n'a été donnée sur la nature des avis que le Comité du Codex attend du Comité d'experts au sujet de ces substances. Les produits toxiques naturellement présents dans les aliments posent des problèmes particuliers car les données toxicologiques sont souvent incomplètes et il est difficile d'agir sur la présence de ces substances dans les aliments. En outre, une réduction de leur concentration pourrait avoir des répercussions sur certaines propriétés souhaitables, comme la résistance aux ravageurs, et des conseils visant à réduire la consommation de certains aliments pourraient entraîner des déséquilibres nutritionnels.

Dans son trente-septième rapport (annexe 1, référence 94), le Comité d'experts avait recommandé que les substances appartenant à une même famille chimique soient considérées globalement aux fins d'évaluation toxicologique. Compte tenu de cette recommandation, il était normal que les groupes de substances indiqués ci-dessus (point 4) soient placés sur la liste de priorités, plutôt que les différentes substances considérées isolément.

A la présente réunion, le Comité a noté qu'il était difficile d'évaluer globalement un grand nombre de substances, même si elles étaient étroitement apparentées du point de vue chimique, car la toxicité variait d'une substance à l'autre. Ce n'est généralement qu'au moment de l'évaluation elle-même que l'on peut dire si un groupe de substances pourra être traité en tant que tel du point de vue toxicologique. Le Comité d'experts a donc demandé que les délégations au Comité du Codex indiquent clairement quelles sont les substances qui les préoccupent le plus au sein d'un groupe et quelle est la nature du problème qui les a incitées à en demander l'évaluation.

Organisation mondiale de la Santé Série de Rapports techniques

Rapports récents

N°		Fr.s.*
757	(1987) Utilisation rationnelle de l'imagerie diagnostique en pédiatrie Rapport d'un Groupe d'étude de l'OMS (111 pages)	14.-
758	(1987) Les troubles tensionnels de la grossesse Rapport d'un Groupe d'étude de l'OMS (122 pages)	16.-
759	(1987) Evaluation de certains additifs alimentaires et contaminants Trente et unième rapport du Comité mixte FAO/OMS d'experts des additifs alimentaires (56 pages)	9.-
760	(1987) Comité OMS d'experts de la Standardisation biologique Trente-septième rapport (218 pages)	28.-
761	(1988) Comité OMS d'experts de la Pharmacodépendance Vingt-quatrième rapport (37 pages)	6.-
762	(1988) Education et formation en médecine du travail Rapport d'un Groupe d'étude de l'OMS (52 pages)	7.-
763	(1988) Evaluation des résidus de certains médicaments vétérinaires dans les aliments Trente-deuxième rapport du Comité mixte FAO/OMS d'experts des additifs alimentaires (44 pages)	6.-
764	(1988) Rhumatisme articulaire aigu et cardiopathies rhumatismales Rapport d'un Groupe d'étude de l'OMS (63 pages)	8.-
765	(1988) La promotion de la santé des travailleurs Rapport d'un Comité d'experts de l'OMS (55 pages)	8.-
766	(1988) Le renforcement des ministères de la santé pour les soins de santé primaires Rapport d'un Comité d'experts de l'OMS (127 pages)	12.-
767	(1988) Lutte contre les vecteurs et les nuisibles en milieu urbain Onzième rapport du Comité OMS d'experts de la biologie des vecteurs et de la lutte antivectorielle (86 pages)	9.-
768	(1988) Comité OMS d'experts de la lèpre Sixième rapport (56 pages)	8.-
769	(1988) Apprendre ensemble pour œuvrer ensemble au service de la santé Rapport d'un Groupe d'étude de l'OMS (84 pages)	9.-
770	(1988) L'utilisation des médicaments essentiels Troisième rapport du Comité d'experts de l'OMS (70 pages)	8.-
771	(1988) Comité OMS d'experts de la Standardisation biologique Trente-huitième rapport (236 pages)	26.-
772	(1988) Techniques de diagnostic appropriées dans la prise en charge des maladies cardio-vasculaires Rapport d'un Comité d'experts de l'OMS (46 pages)	6.-
773	(1988) La lutte contre le tabagisme sans fumée Rapport d'un Groupe d'étude de l'OMS (91 pages)	11.-
774	(1988) Lutte contre les salmonelloses: le rôle de l'hygiène appliquée aux animaux et aux produits Rapport d'un Comité d'experts de l'OMS (92 pages)	11.-
775	(1989) Comité OMS d'experts de la pharmacodépendance Vingt-cinquième rapport (55 pages)	6.-
776	(1989) Evaluation de certains additifs alimentaires et contaminants Trente-troisième rapport du Comité mixte FAO/OMS d'experts des additifs alimentaires (70 pages)	8.-

* Les prix consentis dans les pays en développement représentent 70% des prix indiqués.

777	(1989) Epidémiologie des maladies et des accidents liés à la profession Dixième rapport du Comité mixte OIT/OMS de médecine du travail (76 pages)	9.-
778	(1989) L'utilisation des eaux usées en agriculture et en aquaculture: recommandations à visées sanitaires Rapport d'un Groupe scientifique de l'OMS (82 pages)	9.-
779	(1989) La santé des personnes âgées Rapport d'un Comité d'experts de l'OMS (112 pages)	12.-
780	(1989) Amélioration des prestations des agents de santé communautaires dans les soins de santé primaires Rapport d'un Groupe d'étude de l'OMS (55 pages)	6.-
781	(1989) L'amélioration de la sécurité routière: nouvelles approches Rapport d'un Groupe d'étude de l'OMS (68 pages)	8.-
782	(1989) Surveillance et évaluation de la santé bucco-dentaire Rapport d'un Comité OMS d'experts (77 pages)	9.-
783	(1989) La gestion des ressources humaines pour la santé Rapport d'un Comité d'experts de l'OMS (68 pages)	8.-
784	(1989) Utilisation d'antigènes de synthèse pour le diagnostic des maladies infectieuses Rapport d'un Groupe scientifique de l'OMS (82 pages)	9.-
785	(1989) Le contrôle sanitaire et la gestion des manipulateurs de produits alimentaires Rapport d'une Consultation OMS (51 pages)	6.-
786	(1989) Comité OMS d'experts de la Standardisation biologique Trente-neuvième rapport (196 pages)	22.-
787	(1989) Comité OMS d'experts de la Pharmacodépendance Vingt-sixième rapport (36 pages)	4.-
788	(1989) Evaluation des résidus de certains médicaments vétérinaires dans les aliments Trente-quatrième rapport du Comité mixte FAO/OMS d'experts des additifs alimentaires (70 pages)	9.-
789	(1990) Evaluation de certains additifs alimentaires et contaminants Trente-cinquième rapport du Comité mixte FAO/OMS d'experts des additifs alimentaires (51 pages)	6.-
790	(1990) Comité OMS d'experts des Spécifications relatives aux préparations pharmaceutiques Trente et unième rapport (85 pages)	9.-
791	(1990) Matériel d'application des pesticides pour la lutte antivectorielle Douzième rapport du Comité OMS d'experts de la biologie des vecteurs et de la lutte antivectorielle (55 pages)	8.-
792	(1990) La prévention dès le jeune âge des maladies cardio-vasculaires de l'adulte: il est temps d'agir Rapport d'un Comité OMS d'experts (117 pages)	12.-
793	(1990) Lutte contre les leishmanioses Rapport d'un Comité OMS d'experts (176 pages)	18.-
794	(1990) Les impératifs de l'enseignement en santé bucco-dentaire: progresser ou régresser Rapport d'un Comité OMS d'experts (46 pages)	6.-
795	(1990) L'imagerie en pratique clinique: pour un choix rationnel des techniques de diagnostic Rapport d'un Groupe scientifique de l'OMS (143 pages)	16.-
796	(1990) L'utilisation des médicaments essentiels Quatrième rapport du Comité d'experts de l'OMS (64 pages)	8.-
797	(1990) Régime alimentaire, nutrition et prévention des maladies chroniques Rapport d'un Groupe d'étude de l'OMS (229 pages)	26.-
798	(1990) Pesticides: chimie et normes Treizième rapport du Comité OMS d'experts de la biologie des vecteurs et de la lutte antivectorielle (95 pages)	9.-

799	(1990) Evaluation des résidus de certains médicaments vétérinaires dans les aliments	
	Trente-sixième rapport du Comité mixte FAO/OMS d'experts des additifs alimentaires (74 pages)	9.-
800	(1990) Comité OMS d'experts de la standardisation biologique	
	Quarantième rapport (235 pages)	26.-
801	(1990) Le développement coordonné des ressources humaines et sanitaires	
	Rapport d'un Groupe d'étude de l'OMS (61 pages)	8.-
802	(1990) Le rôle de la recherche et des systèmes d'information dans la prise de décisions relatives au développement des ressources humaines pour la santé	
	Rapport d'un Groupe d'étude de l'OMS (62 pages)	8.-
803	(1990) Systèmes de formation continue: priorité au personnel de santé de district	
	Rapport d'un Comité d'experts de l'OMS (56 pages)	8.-
804	(1990) Traitement de la douleur cancéreuse et soins palliatifs	
	Rapport d'un Comité d'experts de l'OMS (84 pages)	9.-
805	(1990) Pratique de la chimiothérapie du paludisme	
	Rapport d'un Groupe scientifique de l'OMS (159 pages)	16.-
806	(1991) Evaluation de certains additifs alimentaires et contaminants	
	Trente-septième rapport du Comité mixte FAO/OMS d'experts des additifs alimentaires (53 pages)	10.-
807	(1991) L'hygiène de l'environnement dans l'aménagement urbain	
	Rapport d'un Comité d'experts de l'OMS (78 pages)	11.-
808	(1991) Comité OMS d'experts de la pharmacodépendance	
	Vingt-septième rapport (19 pages)	6.-
809	(1991) L'engagement communautaire en faveur du développement sanitaire: un défi pour les services de santé	
	Rapport d'un Groupe d'étude de l'OMS (62 pages)	10.-
810	(1991) Prise en charge des patients atteints de maladies sexuellement transmissibles	
	Rapport d'un Groupe d'étude de l'OMS (112 pages)	11.-
811	(1991) Lutte contre la maladie de Chagas	
	Rapport d'un Comité OMS d'experts (105 pages)	14.-